

MUTTERTIER-SCHUTZIMPfung

THEORETISCHE GRUNDLAGEN

PRAKTISCHE ANWENDUNG

Gerhard Stumpf

*Diss
München
1986*

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Infektions- und Seuchenmedizin
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. A. Mayr

MUTTERTIER-SCHUTZIMPFUNG: THEORETISCHE GRUNDLAGEN -
PRAKTISCHE ANWENDUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Gerhard Stumpf
aus
Nördlingen
München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. Dr.h.c.mult. A. Mayr

Korreferent: Prof. Dr. K. Walser

Tag der Promotion: 28. Februar 1986

MEINER FRAU, MEINEN ELTERN
UND MEINEN GROSSELTERN
IN DANKBARKEIT

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Allgemeiner Teil	3
2.1. Begriffsbestimmung	3
2.2. Geschichtlicher Überblick	4
2.3. Wissenschaftliche Grundlagen	
von Muttertier-Schutzimpfungen	15
2.3.1. Pathogenetische Grundlagen	15
2.3.1.1. In utero-Infektionen	15
2.3.1.2. Infektionen des Neugeborenen	16
2.3.2. Immunologische Grundlagen	24
2.3.2.1. Unspezifische Abwehrreaktionen	25
2.3.2.2. Spezifische Abwehrreaktionen	27
2.3.2.3. Zeitlich unterschiedliche Aktivität spezifischer und unspezifischer Ab- wehrvorgänge während der Trächtigkeit	40
2.3.2.4. Gehalt des Milchdrüsensekretes an Abwehrstoffen bei den einzelnen Tier- arten	50
2.3.3. Übertragung von Abwehrmechanismen von der Mutter auf den Embryo und das Neu- geborene	65
2.3.3.1. Die Plazentationsverhältnisse bei den Haussäugetieren und beim Menschen	65
2.3.3.2. Übertragungsmechanismen	76

2.3.4.	Praktische Durchführung von Muttertier-Schutzimpfungen	85
2.3.4.1.	Applikationsmethoden	85
2.3.4.2.	Art der Impfstoffe und Applikationszeitpunkt	91
3.	Spezieller Teil	94
3.1.	<u>Muttertier-Schutzimpfungen beim Rind</u>	94
3.1.1.	Escherichia coli-Infektionen	95
3.1.2.	Salmonella-Infektionen	100
3.1.3.	Rotavirus-Infektionen	100
3.1.4.	Muttertier-Schutzimpfung mit Kombinationsvakzinen	101
3.2.	<u>Muttertier-Schutzimpfungen beim kleinen Wiederkäuer</u>	107
3.2.1.	Chlamydien-Infektionen	107
3.2.2.	Border Disease	109
3.2.3.	Clostridien-Infektionen	109
3.2.4.	Escherichia coli-Infektionen	110
3.2.5.	Pasteurella-Infektionen	111
3.2.6.	Rotavirus-Infektionen	111
3.2.7.	Ecthyma contagiosum-Infektionen	112
3.3.	<u>Muttertier-Schutzimpfungen beim Pferd</u>	115
3.3.1.	Virusabort der Stuten	115
3.3.2.	Fohlenlähme	117
3.3.3.	Tetanus	118

3.4.	<u>Muttertier-Schutzimpfungen beim Schwein</u>	120
3.4.1.	Impfungen zum direkten Schutz des intrauterinen Lebens	121
3.4.1.1.	Porcine Parvovirose	121
3.4.1.2.	Aujeszkysche Krankheit	123
3.4.1.3.	Leptospirose	124
3.4.2.	Impfungen zum indirekten Schutz des Neonaten vor systemischen Erkrankungen	125
3.4.2.1.	Aujeszkysche Krankheit	125
3.4.2.2.	Rhinitis atrophicans	128
3.4.2.3.	Exsudative Epidermitis des Schweines	128
3.4.2.4.	Enterotoxämie der Ferkel	129
3.4.2.5.	Rotlauf	129
3.4.3.	Impfungen zum indirekten Schutz des Neonaten vor lokalen Infektionskrankheiten	130
3.4.3.1.	Erkrankungen durch enterotoxinbildende Escherichia coli	130
3.4.3.2.	Übertragbare Gastroenteritis	137
3.4.3.3.	Epizootische Virusdiarrhoe	141
3.4.3.4.	Rotavirusdiarrhoe	141
3.5.	<u>Muttertier-Schutzimpfungen beim Hund</u>	144
3.5.1.	Canine Parvovirose	144
3.5.2.	Infektiöses Welpensterben	145
3.5.3.	Zwingerhusten	146
3.6.	<u>Muttertier-Schutzimpfungen bei der Katze</u>	149
4.	Zusammenfassung / Summary	154
5.	Literaturverzeichnis	155



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554822_0064

1. Einleitung

Die Bedeutung von Muttertier-Schutzimpfungen hat in der letzten Zeit ständig zugenommen. Hierfür gibt es im wesentlichen zwei Gründe. Zum einen haben veränderte Haltungsbedingungen und erhöhte Leistungsanforderungen dazu geführt, daß Infektionskrankheiten während der Trächtigkeit und vor allem in der Neugeborenenphase einen immer größeren Raum einnehmen und die Rentabilität betroffener Bestände enorm reduzieren können. Zum anderen stiegen die Möglichkeiten und Chancen von infektionsprophylaktischen Maßnahmen durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse auf dem Gebiet der Pathogenese und Immunologie der in Frage kommenden Infektionskrankheiten. Die Aufklärung der pathogenetischen und immunologischen Vorgänge während Trächtigkeit und Neugeborenenphase liefert die Voraussetzungen, daß heute gezielt bestimmte Abwehrvorgänge der Mutter durch entsprechende Impfungen stimuliert werden können. Das heißt, eine Muttertier-Schutzimpfung kann z.B. so angelegt werden, daß bevorzugt humorale Antikörper und andere systemische Abwehrreaktionen gebildet und auf die Nachkommen übertragen werden, wenn eine systemisch verlaufende Infektionskrankheit bekämpft werden soll. Andererseits kann durch die Applikation geeigneter Impfstoffe die Übertragung von ausreichenden Mengen sekretorischer Antikörper zur Prophylaxe neonataler Darmerkrankungen sichergestellt werden.

Diese Forschungsrichtung geht zwar in ihren Wurzeln auf die Anfänge der Medizin zurück, sie hat aber erst in den vergangenen Jahren eine so schnelle Entwicklung durchgemacht, daß nun eine Fülle von Informationen zur Verfügung stehen. Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, in einem allgemeinen Teil die vorhandenen Daten über die wissenschaftlichen Grundlagen von Muttertier-Schutzimpfungen zu

sammeln, zu bearbeiten und in einer Gesamtschau darzustellen. In einem speziellen Teil sollten die bei unseren Heim- und Nutztieren gebräuchlichen Muttertier-Schutzimpfungen nach ihrer Indikation, der praktischen Anwendung und Wirksamkeit besprochen und kritisch bewertet werden.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Begriffsbestimmung

Die Beobachtung, daß eine natürlich oder künstlich immunisierte Mutter gewisse Schutzstoffe auf ihr Neugeborenes überträgt, ist schon sehr alt. Zunächst machte man ganz allgemein die Erfahrung, daß neugeborene Tiere bestimmter Mütter die Konfrontation mit der keimhaltigen Umwelt und mit dem Stall- bzw. Zwingerhospitalismus besser überstehen als andere Neugeborene, und daß dies bei den meisten Tierarten sehr eng von der rechtzeitigen und ausreichenden Aufnahme von Kolostrum bzw. von der intra-uterinen Übertragung spezifischer mütterlicher Schutzstoffe abhängt.

Erst vor kurzem hat man aber begonnen, diese Vorgänge systematisch zu untersuchen und sie für die Infektionsprophylaxe zu nutzen. Diese Forschungen, die auch heute noch nicht abgeschlossen sind, führten zu der Entwicklung der sog. "Muttertier-Schutzimpfungen".

Unter einer Mutter-Schutzimpfung versteht man ganz allgemein eine Impfung, die bei einem weiblichen Tier i.d.R. während der Trächtigkeit durchgeführt wird und das Ziel hat, das werdende Leben "in utero" bzw. die Nachkommen während der Neugeborenenphase vor bestimmten Krankheitserregern oder mikrobiellen Toxinen zu schützen.

Dabei hat man zu unterscheiden zwischen Impfungen

1. die in der Mutter generell einen Schutz gegen bestimmte Infektionskrankheiten aufbauen und damit verhindern, daß während der Trächtigkeit Infektionserreger von der Mutter auf den Embryo übergehen und Embryopathien und Aborte auslösen können (direkte Schutzwirkung),
und
2. bei denen die durch die Impfung erworbene Immunität der Mutter dadurch genutzt wird, daß die erworbenen Schutzstoffe transovariell, diaplazentar oder via Kolostrum und Milch auf das Neugeborene übergehen und es über eine bestimmte Zeit, in der Regel in den ersten Lebenswochen, schützen (indirekte Schutzwirkung) (170).

2.2. Geschichtlicher Überblick

Lange bevor Krankheitserreger bekannt und auch nachweisbar waren, wußte man um ihre Kontagiosität. Deswegen kam im Mittelalter der Gedanke auf, Kranke abzusondern ("Aussatz" bei Lepra) oder Kontaktpersonen unter Quarantäne zu stellen. All diese Maßnahmen konnten die großen Seuchenzüge weder beim Mensch noch beim Tier wirklich aufhalten. Ein entscheidender Durchbruch begann erst mit dem Zeitalter der Impfungen bzw. später mit der Einführung von Antibiotika 1929 durch Sir Alexander Fleming, obwohl möglicherweise schon Hippokrates (gestorben 377 v.Chr.) Antibiotika in Form von verschimmeltem Brot zur Therapie eines fieberigen Pferdes eingesetzt hat (108).

Will man den deutschen Begriff der (Schutz-)Impfung ergründen, so reicht dieser weit zurück und stammt nicht aus dem Bereich der Medizin wie der englische Begriff Vaccination (lateinisch: vacca), den Louis Pasteur zu Ehren Edward Jenners geprägt hat. Das Wort "impfen" kommt ursprünglich aus dem Bereich des Obst- und Gartenbaues mit der Bedeutung: Einen Pfropfreis einsetzen, veredeln (Der große Duden Etymologie, Mannheim, 1963). Es hat aus dem griechischen "em-phyteuein" (einpflanzen, pfropfen) über das lateinische "imponere" (hineinsetzen, hineinlegen) Eingang in die deutsche Sprache gefunden: Althochdeutsch "imphon" (pfropfen), mittelhochdeutsch "impfeten". Im 18. Jahrhundert versteht man dann in der Medizin unter impfen "das Einbringen von Krankheitserregern (infiziertes Material) in abgeschwächter Form in die eingeritzte Haut mit dem Ziel der Immunisierung".

Der Immunisierung von Mensch und Tier liegt eine alte Erfahrung der Menschheit zu Grunde, daß nach der Genesung von bestimmten Krankheiten das Individuum vor einem erneuten Befall mit dieser Krankheit zumindest eine gewisse Zeit geschützt ist. Schon der griechische Geschichtsschreiber Thukydides (460 - 400 v.Chr.) erwähnt in

seinem Bericht über die Pest in Athen, daß die Kranken von solchen Leuten gepflegt und versorgt wurden, die diese Seuche schon durchgemacht und überlebt haben (Zitiert bei: HORSCH - 123). Augenfällig ist dieses Geschütztsein auch bei den sogenannten Kinderkrankheiten, welche eben nur während der Kindheit auftreten, im weiteren Leben aber nicht mehr bzw. nur in Ausnahmefällen. Auch beim Haushund, der den Menschen wahrscheinlich schon seit 8000 v.Chr. begleitet, machte man die Erfahrung, daß die Staupe selten zweimal in seinem Leben auftritt. Im Zuge dieser Erfahrungen wurde sicher auch schon früh erkannt, daß Neugeborene bei Mensch und Tier gegenüber einigen Infektionskrankheiten einige Wochen oder Monate geschützt sind. Diese Erfahrungen wiederum stellen die Basis für die Idee dar, Muttertiere künstlich zu immunisieren, damit diese dann den erworbenen Schutz an ihre Nachkommen weitergeben. Dabei ist der Gedanke an eine direkte Immunisierung des Individuums wesentlich älter als der Umweg über die Mutter, um die Neugeborenen zu schützen.

Die ersten Berichte über Tierseuchen finden sich schon im 2. Buch Moses im neunten Kapitel (Vers 1-12). Auch bei Homer ist im ersten Buch der Ilias während der Belagerung Trojas von Seuchen die Rede, wobei auch die Menschen nicht verschont blieben.

Erste Berichte über ein Eingreifen des Menschen im Sinne einer künstlichen Immunisierung finden sich im Bereich der Sage: Mithridates, König von Pontus (gestorben 63 v.Chr.) soll sich vor verschiedenen Giften geschützt haben, indem er das Blut von Enten trank, welche vorher mit diesen Giften behandelt wurden. Plinius der Ältere (gestorben 79 n.Chr.) glaubte, daß die Lebern von tollwütigen Hunden zur Behandlung dieser Krankheit nützlich seien. Bei einigen afrikanischen Stämmen war auch eine Art Immunisierung gegen einige Gifte bekannt (217).

Die schlimmste Seuche für die Menschen in früheren Zeiten war wohl die Pockenseuche, welche wahrscheinlich von China aus um die Zeitenwende bis ins römische Reich vordrang. Erst Mitte des 6. Jahrhunderts kam erneut ein Vorstoß vom westlichen Asien nach Mekka und mit der Arabisierung im 8. Jahrhundert über Spanien nach Europa (43). Anfänglich war es eine typische Kinderkrankheit und zumindest in England relativ harmlos. Erst im frühen 17. Jahrhundert entwickelte sich die Krankheit zu einer verheerenden Seuche. Gegen diese Krankheit wurden auch die ersten sicher überlieferten Schutzimpfungen vorgenommen, so schon in China während der Song-Dynastie im 11. Jahrhundert und in der Ming-Dynastie im 16. Jahrhundert (76). Man erzeugte künstlich eine leichte Form von Pocken, um gegen eine gefährliche Variante zu schützen. Dabei wurde reifes Pustelmaterial von leichter Erkrankten in Watte getrocknet, zu einem Art Schnupftabak zerrieben und dann über die Nasenschleimhaut den Impflingen appliziert (111). In Westafrika ist vom Volk der Fulani eine Methode überliefert, wie sie ihre Tiere vor der Lungenseuche des Rindes (*Mycoplasma mycoides*) schützten. Sie inoculierten Lungenmaterial von verstorbenen befallenen Tieren in einen Hautschnitt über dem Nasenbein der zu schützenden Tiere. Auch wenn es manchmal zum Einbruch in die Nasenhöhle oder zu Knochenwucherungen kam, so war diese Methode, engl. "Dashe" genannt, doch wirkungsvoll (111).

Bereits um das Jahr 1700 war in der Türkei eine vorbeugende Impfung gegen die schwere Form der Pocken, *Variola major*, weit verbreitet, vor allem Kinder inoculierte man mit dem Virus. Lady Wortley Montagy, die Frau des englischen Botschafters in Konstantinopel berichtet in einem Brief zwischen 1716 und 1718 nach England, daß einige alte Frauen damit sogar ein Geschäft machen: aus einer Nußschale mit Material von leichten Fällen inoculierten sie eine Nadelspitze voll in eine geöffnete Vene. Es ergaben sich laut ihrem Bericht stets nur leichte

Symptome und nie sei jemand gestorben. Aufgrund dieser Prophylaxemaßnahme seien Pocken in der Türkei keine Gefahr mehr. Lady Montagy ließ deswegen in der Türkei ihren Sohn inoculieren, zurück in England auch ihre Tochter - beide überlebten (156).

SCHAAF (250) vermutet, die Gerbsäure (Tanninsäure) im Innern der Nußschale könnte das Virus inaktiviert haben. Schon 1713 berichtete Dr. Emanuel Timoni, Leibarzt der Botschaftsfamilie in Konstantinopel, und zwei Jahre später Dr. Jacobo Pylarini aus Smyrna über diese Inoculationen der Royal Society in London. Die Zeit war in England allerdings noch nicht reif dafür, diese Erfahrungen wissenschaftlich zu überprüfen. 1721 versuchte in Boston ein Cotton Mather die Pockenepidemie mit dieser in England als *V a r i o l a t i o n* bezeichneten Methode aufzuhalten und stellte sogar Spekulationen über die Natur der erworbenen Immunität an. In den folgenden Jahren wurde die Variolation in England sehr populär, und da sie fast ausschließlich positiv verlief, wurde sogar beim Adel und am Königshause eifrig inoculiert, denn die Seuche machte auch vor guten hygienischen Verhältnissen nicht halt. Von den damals Geimpften starb ein wesentlich geringerer Prozentsatz als bei den natürlich erkrankten Personen (257).

Schon bald wurde der Variolation in England von fachlicher Seite und von kirchlicher Seite ein Ende bereitet. Obwohl diese Impfungen nicht wissenschaftlich begründet wurden - es war eine reine Erfahrungsmedizin - so war doch ein entscheidender Schritt in der Geschichte der Immunologie getan.

Die ersten Immunisierungsversuche der Neuzeit in der Tiermedizin haben ab der Mitte des 18. Jhdts. in Form von Inoculationen als Vorbeugung gegen die Rinderpest stattgefunden, welche - meist im Gefolge von Kriegen - immer wieder verheerende Verluste bei der Rinderpopulation in

Europa verursachte. Während einer solchen Epidemie in den Jahren 1740 bis 1756 sollen Braunschweiger und später holländische (Tier-)Ärzte die ersten Inoculationen an Rindern vorgenommen haben (151).

Der Erste, welcher dann mütterliche Immunität für die Nachkommen nützte, wenn auch nicht im direkten Sinn der Muttertier-Schutzimpfung, war der Holländer Geert Reinders (1737-1815). Er veröffentlichte 1776 ein Büchlein über seine Beobachtungen bei der Rinderpest, die ab 1770 vor allem in Flandern, Niederlande und Holland (1773) sowie in Frankreich, Preußen und Dänemark wütete, daß man Kälber von genesenen Müttern aktiv mit virulentem Material gefahrlos impfen kann. Darin beschrieb er auch genau seine Impftechnik (Geert Reinders, Groningen 1776 "Waarnemingen...", zitiert bei 250). Als Impfmateriel diente ihm Nasenschleim von erkrankten Tieren, mit dem er Baumwollfäden tränkte, die er mit einer Nadel in der Nähe der Hinterbacke unter die Haut zog.

Im Jahre 1767 hatte die Stadtregierung Groningens von Prof. Petrus Camper, einem Arzt der Universität Franeker wissen wollen, welche Maßnahmen gegen die Rinderpest zu ergreifen seien. Camper hatte sich dann dafür ausgesprochen, zu inoculieren, wie er es schon seit 20 Jahren gegen die Pocken tat. Camper hatte schon 1754 den Vorschlag gemacht, gegen die Rinderpest zu inoculieren. 1755 hatte daraufhin Dodson, ein Engländer, in Nord-Holland Inoculationsversuche anstellen lassen, die so erfolglos waren wie in Friesland, wo sie von Eelco Alta durchgeführt wurden. Dieser inoculierte dann mit einer gebogenen Nadel weniger infektiöses Material und daraufhin seien die Erfolge besser geworden. Camper wollte deswegen eigene Versuche anstellen lassen, wozu er sich des im Umgang mit Tieren erfahrenen Farmers Geert Reinders bedienen wollte, den er von einem Briefwechsel her kannte und der auch an ein unsichtbares Contagium bei Rinderpest sowie bei Pocken glaubte.

Dazu wurde ein Fonds gegründet, von welchem 75 Kühe gekauft wurden - mit diesen sollte Reinders Inoculationsversuche durchführen. Nachdem dabei 39 Tiere starben, wollte man aufgeben, mit Ausnahme Reinders! Er überprüfte in weiteren Versuchen die Beobachtung, daß Kälber von genesenen Müttern geschützt waren und wie lange dies der Fall sei. Er fand, daß sich erst bei etwa 4 Wochen alten Kälbern nach Testinfektion leichte Symptome zeigten. In weiteren Versuchen fand er dann heraus, daß diese Kälber jahrelang geschützt waren, wenn er innerhalb nicht allzu langer Frist nochmals nachimpfte (250).

Nach der von Camper beschriebenen Methode wurden auf königliche Kosten zwischen 1770 und 1772 auch in Dänemark Impfversuche gegen die Rinderpest durchgeführt. Diese Einimpfungen waren vom Aufwand und den Versuchstieren wie auch von der Methodik her für damalige Verhältnisse sehr wissenschaftlich. Es wurden nur Tiere aus bislang rinderpestfreien Provinzen zu den Versuchen herangezogen. Von insgesamt 390 geimpften Tieren starben lediglich 45 Tiere, eine Quote, die wesentlich unter der natürlichen Mortalitätsrate lag (nach SCHAAF (250) mehr als 50 %). Die künstlich erzeugte Krankheit war der natürlichen in den Symptomen ähnlich, nur nicht so gefährlich wie diese zu jener Zeit. Genesene Tiere (59,5 % der inoculierten Tiere) und nicht erkrankte Tiere (29 % d.i.T.) wurden danach in die Seuchengebiete entlassen, dabei erkrankte keines der Tiere in den folgenden Jahren, die Immunität war belastbar. Geimpfte Individuen waren zu dieser Zeit mehr wert als andere, weil man um deren "Nichtansteckbarkeit" wußte (279).

Nachdem bei obigen Inoculationen primär unbewußt, gegen Ende der Versuche aber durchaus bewußt, auch trächtige Kühe geimpft wurden und die gefallenen Kälber von ihren Müttern einen mehrere Monate dauernden Impfschutz mitbekamen, kann man wohl von der ersten überlieferten Muttertier-Schutzimpfung sprechen.

Durchseuchungen in Form von Inoculationen gegen die Rinderpest wurden auch in Deutschland durchgeführt, so von Dr. Salchow bei Hamburg (1779) und von Dr. von Schallern und Prof. Reich in der Gegend um Bayreuth bzw. Erlangen - veröffentlicht um 1797 bzw. 1798 (151). 1778 veröffentlicht dann Edward Jenner sein klassisches Werk "An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, a disease discovered in some of the Western Counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of Cow Pox". Darin beschreibt er die Immunisierung von Menschen mit Kuhpockenvirus gegen die Pocken des Menschen. Jenner war Berichten aus der Landbevölkerung nachgegangen, wonach an Kuhpocken erkrankte Menschen keine Pocken (Variola) bekommen konnten. Die erste Einimpfung mit Kuhpockenmaterial, das er von der Melkerin Sarah Nelmes hatte, nahm er an dem achtjährigen James Phipps vor. Dieser zeigte bei Kontrollinoculationen nach eineinhalb und auch nach mehreren Monaten vollkommene Immunität gegenüber virulentem Variola-Material (43). Jenners Verdienst ist es, die Kreuzimmunisierung zwischen Kuh- und Menschenpocken wissenschaftlich geprüft zu haben.

Die nächsten großen Fortschritte bei der Entwicklung von Impfstoffen wurden dann erst mit der Einführung fester Nährböden für Bakterienkulturen durch Robert Koch gemacht (123). Louis Pasteur (1822-1895) setzte dann weitere Maßstäbe für die Herstellung von Impfstoffen. 1879 entdeckte er durch Zufall die Möglichkeit, mit abgeschwächten Krankheitserregern zu immunisieren. Er hatte eine Kultur von *Pasteurella multocida*, den Erreger der Geflügelcholera, während eines Sommerurlaubs in der Hitze des Labors stehengelassen und danach festgestellt, daß der Stamm beim Geflügel eine wesentlich geringere Mortalität verursachte als vor der Hitzeeinwirkung. Durch die künstliche Infektion mit einem hochvirulenten Stamm konnte er die Immunität dieser Tiere nachweisen (111).

1881 machte er dann gezielte Attenuierungsversuche mit dem

Erreger des Milzbrandes, *Bacillus anthracis*. Nach 8 Tagen bei 43°C unter aeroben Bedingungen war der Erreger für Meerschweinchen, Kaninchen und Schafe avirulent (218). Vor großem Publikum konnte im selben Jahr erfolgreich demonstriert werden, daß nur mit diesem Impfstoff geimpfte Tiere eine Testinfektion überlebten (107). Um die Immunität dieses Stammes zu überprüfen, führte er exakte Impfversuche an 60 Schafen durch. Eine Testinfektion mit virulentem Material überlebten nur geimpfte Tiere (218).

Ab November machte Pasteur Versuche mit dem Erreger der Tollwut, wobei er infektiöses Material eines an der Straßentollwut erkrankten Hundes unter die Dura mater der Medulla von Kaninchen inoculierte. Weitere Passagen erfolgten dann ausschließlich im Kaninchen. Dabei verkürzte sich die Inkubationszeit von 15 auf 7 Tage innerhalb von 50 Passagen. Eine weitere Verkürzung trat nicht ein (*Virus Fixé*). Er stellte dann fest, daß das Virus aus aseptisch gewonnenen Medulla-Stückchen um so weniger virulent gegenüber Hunden waren, je länger diese bei einer bestimmten Temperatur getrocknet wurden. Daraufhin impfte er 50 Hunde subcutan mit Suspensionen von Medulla-Stückchen mit steigender Virulenz, ohne daß ein Hund die Tollwut bekam. Bevor Pasteur weitere Untersuchungen anstellen konnte, kam am 6. Juli 1885 der neunjährige Joseph Meister zu ihm, er war 60 Stunden vorher von seinem tollwütigen Hund schwer verletzt worden. Meister wurde innerhalb von 10 Tagen 13 mal mit Tollwutmaterial steigender Virulenz geimpft. Dies war die erste erfolgreiche Wutschutzbehandlung (218).

In diesen Zeitraum fallen auch weitere Versuche mit Muttertier-Schutzimpfungen: 1879 hatte Rickert die Idee, bei einer Schafherde die Empfänglichkeit von 4-6 Wochen alten Lämmern gegenüber Schafpocken zu testen, wenn die

Muttertiere in den letzten sechs Wochen der Trächtigkeit mit "Ovine" gegen Schafpocken geimpft worden waren. Die Lämmer der 700 Mutterschafe zeigten sich bei einer Testinfizierung gegenüber Schafpocken immun, während 36 Kontrollämmer von unbehandelten Müttern alle Pockentusteln bekamen. Dasselbe Phänomen konnte Roloff beobachten, als Lämmer von inoculierten Müttern gegen die in der Herde herrschende Seuche immun waren (Beide zitiert bei 54).

Ein Jahr später untersuchte CHAVEAU (60) die Immunisierung von algerischen Schafen gegenüber Milzbrand und stellte dabei fest, daß die Lämmer von Schafen, die in den letzten Monaten der Trächtigkeit geimpft worden waren, sich nach einer Testinoculation als immun erwiesen.

1889 immunisierte KITASATO (143) tragende Meerschweinchen gegen Rauschbrand und erkannte, daß deren Junge ebenfalls immun waren.

1892 bringt PAUL EHRLICH (80) sein Werk über die Immunitätsübertragung vom Muttertier auf die Nachkommen heraus. Er immunisierte die Muttertiere (Mäuse) gegen die Pflanzengifte Ricin, Abrin und Robin durch Verfütterung in steigenden Dosen. Er erkannte, daß diese übertragene Immunität von kürzerer Dauer war als bei den Muttertieren, weil sie passiv erworben war. Ab eineinhalb Monaten nach der Geburt wurden die Tiere wieder empfindlich gegenüber diesen Giften. Tiere, die nur diaplazentar geschützt waren und nicht nach der Geburt Antikörper über Kolostrum und Milch bekamen, verloren ihren Immunschutz noch schneller (80).

1894 wurden fünf Kühe i.v. gegen Rauschbrand immunisiert. Zwei der Kühe waren trächtig und kalbten nach 25 Tagen bzw. nach 3 1/2 Monaten - beide Kälber widerstanden

hochdosierten Testinfektionen (14).

1897 zeigte FRÖHNER (94), daß die Nachkommen von natürlich an Maul- und Klauenseuche erkrankten Kühen eine solide jahrelange Immunität aufwiesen.

1921 wies HOWE (124) eindeutig nach, daß (Immun-)Globuline im Blut von neugeborenen Kälbern erst nach der Aufnahme von Kolostrum dort erschienen und damit bei dieser Spezies nicht schon in utero übertragen werden.

Ein Jahr später machten SMITH und LITTLE (259) Versuche mit Kälbern, die mit und ohne Kolostrum aufgezogen wurden. Von den 12 kolostrumfrei Aufgezogenen starben 9 an Coli-septikämie, die 3 anderen erholten sich von verschiedenen Erkrankungen (Rhinitis, Arthritis, Omphalophlebitis). Bei den mit Kolostrum aufgezogenen Kälbern starben nur drei, wobei die Autoren an eine Vergiftung denken - die bakteriologische Untersuchung verlief bei zwei Kälbern negativ, bei dem dritten wurde keine Untersuchung durchgeführt.

Im selben Jahr veröffentlichten die beiden Autoren Ergebnisse, nach denen kolostrumfrei aufgezogene Kälber dadurch gerettet werden konnten, indem sie Serum einer laktierenden Kuh sowohl enteral als auch parenteral verabreicht bekamen (260).

1928 wurde eine Muttertier-Schutzimpfung in der Grafschaft Kent erfolgreich in der Praxis durchgeführt. Zu dieser Zeit war die Lämmerdysenterie, verursacht durch *Clostridium welchii* (perfringens) Typ B ein großes Aufzuchtproblem. Man konnte sie zwar durch Immunserumgaben vom Pferd bekämpfen, aber dies war eine zu aufwendige Methode. Deswegen benutzten DALLING und MASON (71) eine Formol-

Kulturvakzine und impften damit die trächtigen Mutter-schafe im Herbst und ein zweites Mal im Frühjahr etwa 2 Wochen vor dem Lammern. Das Kolostrum hatte dadurch einen hohen Antikörpertiter und schützte die Lämmer in der kritischen Phase gegen diese verlustreiche Krankheit (71).

1930 wurde eine weitere Arbeit veröffentlicht, die aufzeigte, daß das "Antitoxin" gegen Lämmerdysenterie nicht über die Plazenta, sondern nur über das Kolostrum übertragen wird. Zum Zeitpunkt der Geburt ist der Antikörpertiter im Kolostrum höher als im Serum der Muttertiere. Sie fanden außerdem, daß die Antikörperabsorption gleich nach der Geburt am größten ist, um danach rasch abzunehmen, und daß der Antikörpertiter im ersten Kolostrum maximal ist (162).

In den letzten Jahrzehnten hat die Immunologie eine so rasante Entwicklung erfahren, daß heute die theoretischen Grundlagen über die Wirkungsweise von Muttertier-Schutzimpfungen im wesentlichen bekannt sind. Erstaunlicherweise werden die Möglichkeiten von Muttertier-Schutzimpfungen erst jetzt intensiver und mit moderneren Methoden untersucht, obwohl so viele und gute Erfahrungen, die zum Teil auf empirischen Versuchen basieren, schon vor längerer Zeit gemacht wurden.

2.3. Wissenschaftliche Grundlagen von Muttertier-Schutzimpfungen

2.3.1. Pathogenetische Grundlagen

Muttertier-Schutzimpfungen werden durchgeführt, um entstehendes Leben sowohl vor als auch nach der Geburt vor den Auswirkungen von Infektionskrankheiten zu schützen. Dabei ist das Wissen um die Pathogenese einer Infektionskrankheit außerordentlich wichtig, weil durch sie die Art des Impfstoffes und seine Applikation bestimmt werden.

2.3.1.1. In utero-Infektionen

Eine Erkrankung des Muttertieres kann sich sekundär nachteilig auf die Frucht auswirken. Dabei kann es sich sowohl um eine Allgemeinerkrankung der Mutter, die beispielsweise mit Fieber verbunden ist handeln, oder aber auch um eine lokale Erkrankung im Bereich von Uterus und Plazenta. Ferner spielen auch Infektionsallergien eine zunehmende Bedeutung (171).

Das werdende Leben selbst ist in utero relativ sicher vor Erregern und deren Toxinen geschützt, dennoch kann dieser Schutz durchbrochen werden, und es kommt dann zu Embryo- und Fetopathien, Tod, Abort und Lebensschwäche. Prinzipiell kann die Infektion der Frucht von der Mutter aus transovariell, über das Endometrium während der Implantation und über die Plazenta erfolgen, wobei die transovarische Übertragung beim Säuger im Gegensatz zu den Vögeln eine geringe Rolle spielt (22). Keime aus der Umgebung können auch aufsteigend über die Geburtswege die Frucht erreichen. Schließlich gibt es noch den Weg über das Sperma.

Als Infektionserreger kommen die verschiedenartigsten Agenzien in Frage: Neben Viren, Bakterien und Pilzen auch Protozoen. Beispielhaft seien hier Herpesviren bei Rind und Pferd, Brucellen und Leptospiren bei Rind und Schwein

sowie Listerien beim Wiederkäuer genannt (290). Bei Hund und Katze spielen Orphan-, Coxsackie-, Rota-, Corona- und andere Viren sowie E.coli, Salmonellen, Brucellen, Listerien, Chlamydien und die Toxoplasmose eine Rolle (171).

Fetales und besonders embryonales Gewebe vor Abschluß der Organogenese ist wegen seiner hohen Mitoseraten hochempfindlich für die verschiedenen Erreger. Hinzu kommt noch eine mangelnde Regenerationsfähigkeit des Gewebes und die Unreife des pränatalen Immunsystems (19). Infektionen am Anfang der Trächtigkeit führen dabei meist zum Tod oder zu Mißbildungen, während Infektionen in den letzten Trächtigkeitswochen je nach Erreger und Immunstatus des Feten unterschiedlich verlaufen. Gering immunogene Erreger wie Herpesviren und die meisten Bakterien haben den Tod oder lebensschwache Neugeborene zur Folge.

2.3.1.2. Infektionen des Neugeborenen

Erstmals während dem Geburtsvorgang wird das junge Leben einer Vielzahl von pathogenen Keimen ausgesetzt. Dabei handelt es sich heute meist nicht mehr um spezifisch pathogene Erreger, auf die die Henle Koch'schen Postulate zutreffen, sondern um an sich harmlose, ubiquitäre Keime, die im Zusammenspiel mit Haltungs- und Umweltfaktoren sogenannte infektiöse Faktorenkrankheiten verursachen (19). Da für den Neonaten bezüglich der erhöhten Empfänglichkeit dasselbe zutrifft wie für den Feten, kommt es häufig zu Aufzuchtverlusten oder mangelnder Entwicklung ("Kümmern") (172). In der Neugeborenenphase können sowohl systemische als auch lokale Infektionskrankheiten auftreten:

Systemische Erkrankungen: Bei den systemischen Allgemeinerkrankungen muß man zwischen zyklischen Verlaufsformen und Sepsis unterscheiden (238). Bei der zyklischen Verlaufsform kommt es an der Eintrittspforte (Schleimhäute des Respirations- und Digestionstraktes, Nabel) oder am Haftort zu einer geringen Vermehrung des Erregers. Je nach der Abwehrfähigkeit des Organismus kommt es dann zu einer

Generalisierung via Blut- und Nervensystem, der bei Viren noch eine Vermehrung in primär affinen Organen vorgeschaltet ist. Durch die Generalisierung erreicht der Erreger das für ihn typische Manifestationsorgan. Bei der Sepsis dagegen geht von einem lokalen Infektionsherd eine konstante oder periodische Streuung von Erregern oder seinen Produkten aus, wodurch sich diese im Blut ansammeln und entsprechende Allgemeinsymptome verursachen. Beispiele für zyklische Allgemeininfektionen sind die Aujeszkysche Krankheit und die infektiöse bovine Rhinotracheitis. Septikämische Erkrankungen sind die Koliseptikämie der Kälber und die Rotlaufseptikämie der Schweine. Wichtigstes Prinzip bei der Abwehr solcher Erkrankungen sind systemische Antikörper und Immunzellen.

Lokale Neugeborenenenerkrankungen: Sie haben derzeit die größere Bedeutung bei den neonatalen Infektionskrankheiten, wobei der Digestionstrakt mit Durchfallerkrankungen an erster Stelle steht. Daneben kommen aber auch lokale Infektionskrankheiten des Respirations- und Urogenitaltraktes vor. Bei all diesen Erkrankungen schützen zirkulierende Antikörper wenig, vielmehr kommt es hier auf sekretorische Antikörper und lokale Immunzellen an.

Bei viralen Enteritiden kann nach HESS (118) prinzipiell unterschieden werden zwischen Viren, die sich nur im Darmtrakt vermehren und dadurch Diarrhoe verursachen und solchen Viren, bei denen der Darm das Manifestationsorgan im Laufe einer zyklischen Allgemeininfektion darstellt. In der ersten Kategorie sind dies in erster Linie Corona-, Rota- und Parvoviren, aber auch Calici- und Adenoviren, wobei Mischinfektionen häufig sind, auch mit nichtviralen Erregern, wie enterotoxische Escherichia coli und Kryptosporidien (30). Durchfälle als Folge einer zyklischen Allgemeinerkrankung verursachen beispielsweise MD/VD- und IBR-Viren beim Rind, das Aujeszkysvirus beim Schwein und das Staupevirus beim Hund.

Coronaviren verursachen beim Schwein die übertragbare Gastroenteritis (TGE) (78) und die epizootische Virus-

diarrhoe (EVD). Der Erreger der EVD wurde erst 1977 aus Kot und Darminhalt von Durchfallferkeln isoliert und ist elektronenoptisch nicht vom Virus der TGE und vom hämagglutinierenden Encephalomyelitisvirus zu unterscheiden. Es bestehen jedoch antigene Unterschiede (225). Das EVD-Virus erzeugt bei gnotobiotischen, kolostrumfrei gehaltenen Ferkeln zwischen dem dritten und 15. Lebenstag wässrigen Durchfall bei einer Inkubationszeit von 24 bis 36 Stunden. Coronaviren kommen auch bei anderen Spezies vor, am besten untersucht ist jedoch die übertragbare Gastroenteritis des Schweines:

Es sind vor allem junge Ferkel betroffen, bei welchen es zu schweren Durchfällen mit Mortalitätsraten bis 100 % kommt (41). Mit zunehmendem Alter sinken Morbidität und Mortalität, was durch die raschere Regenerationsrate des Villusepithels bedingt ist (20). Möglicherweise ist auch die geringe Aktivität von NK-Zellen und spontaner anti-körperabhängiger Zytotoxizität aufgrund von Unreife und/oder hormoneller Suppression beim Ferkel daran beteiligt (56). Das Virus selbst gelangt auf oralem Weg in den Darm, wo es vor allem Jejunum und Ileum befällt und sich in ausgereiften, ausdifferenzierten Enterozyten der gesamten Zotten reproduziert (224).

Anders als bei Infektionen mit pathogenen E.coli, wo Enterotoxine die auslösende Ursache für die Störung des Wasser- und Elektrolythaushaltes sind, sind es hier die direkten Auswirkungen durch von Viren befallene und zerstörte Epithelzellen. Diese degenerieren und werden nekrotisch. Nach Desquamation liegt die Lamina propria teilweise frei da, es kommt zu einer Verkürzung und Atrophie von Dünndarmvilli (20; 308), und damit zu einer schlechteren bzw. völlig ungenügenden Verdauung.

Inzwischen sind auch Varianten des TGE-Virus bekannt, die offenbar nur noch die Lamina propria, nicht aber die

Enterozyten selbst infizieren (308). Innerhalb der Stämme gibt es auch Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber saurem Milieu, jedoch ist zumindest bei Feldstämmen die Stabilität groß genug, um Enterozyten zu infizieren (112).

Rotaviren wurden Ende der sechziger Jahre bei Kälbern mit Durchfall entdeckt und verursachen ähnliche Veränderungen der Darmvilli beim Kalb wie Coronaviren, allerdings ist nur die obere Hälfte der Zottenenterozyten betroffen (303). Rotaviren kommen aber auch beim Menschen und anderen Haustieren vor, so wurde z.B. 1976 von Reovirus-ähnlichen Partikeln berichtet, die bei Ferkeln Diarrhoe auslösen können (304). Die dann als Rotaviren identifizierten Erreger verursachen katarrhalische Entzündungen von Jejunum und Ileum mit Zottenatrophie und anschließenden Sekundärinfektionen (290). Wahrscheinlich kommen Rotaviren in mehreren Serotypen vor (42), zumindest können auch vom Rind stammende Rotaviren für junge Schweine pathogen sein. Es besteht teilweise keine strenge Spezies-spezifität (53).

Rotaviren infizieren und zerstören beim Schaf nur apikal gelegene Enterozyten der Darmzotte, während sie beim Rind und Schwein Enterozyten der gesamten apikalen Hälfte befallen können. TGE-Coronaviren infizieren beim Schwein alle reifen Enterozyten und nur die Kryptenepithelzellen sind nicht betroffen (20).

Rota- und Coronaviren verursachen Funktionsstörungen und Zerstörung von Enterozyten, wodurch es zu einer Malabsorption kommt. Die mangelnde Enzymaktivität aufgrund zerstörter Enterozyten hat darüberhinaus zur Folge, daß Disaccharide im Dünndarm nicht mehr abgebaut werden, Laktose verbleibt somit im Lumen, wodurch vermehrt Flüssigkeit gebunden wird. Bakterielle Folgeprodukte aus den nicht resorbierten Kohlehydraten erhöhen den osmotischen Druck weiter (Maldigestion) (190). Hinzu kommt

noch eine Hypersekretion der nachgeschobenen unreifen Kryptenepithelzellen, da bei diesen, im Gegensatz zu reifen Enterozyten, die sekretorische Aktivität überwiegt (20). Die Folge ist ein vermehrter Nettoflux von Wasser ins Darmlumen und eine verminderte Nährstoffaufnahme, was sich klinisch als Durchfall manifestiert.

Parvoviren dagegen, die bei den meisten Haussäugetieren Enteritiden mit Durchfall verursachen können, befallen im Darm nur die Zellen der Kryptenepithelien. Darüberhinaus kommt es aber auch zu einer Zelldepletion mit anschließender Nekrose in verschiedenen lymphatischen Geweben des Körpers (68). Parvoviren sind, ähnlich wie Rotaviren, gegenüber Umwelteinflüssen, wie z.B. einem sauren Milieu und den Magen- und Darmenzymen sehr stabil (20). Die Frage, ob der Darm bei einer Parvovirusinfektion nur das Manifestationsorgan einer zyklischen Allgemeininfektion darstellt oder ob die primäre Besiedlung und Vermehrung im Darm stattfindet, ist bislang noch umstritten (174). Dadurch, daß Enterozyten der Zotten wegen zerstörter Kryptenepithelien nicht mehr ersetzt werden können, kommt es nach Parvovirusinfektion zu einer Atresie von Kripten und Zotten und damit zu einer Malabsorption und Maldigestion, jedoch offenbar zu keiner Hypersekretion (118).

Bei bakteriellen Darmerkrankungen muß prinzipiell zwischen adhäsiven und invasiven Erregern unterschieden werden, wobei sich bei den primären "Enteritis"-Erregern die Vermehrung auf den Darmtrakt beschränkt, während bei den sekundären "Enteritis"-Erregern der Darm nur als ein Manifestationsorgan einer zyklischen Allgemeininfektion darstellt (31).

Zur Gruppe der a d h ä s i v e n Keime zählen vor allem enterotoxinbildende und enteropathogene *Escherichia coli*. Enterotoxische Stämme können mit Hilfe von

Fimbrien an der luminalen Darmoberfläche haften und bilden dort hitzelabile oder hitzestabile Enterotoxine (LT bzw. ST). Durch die Einschleusung dieser Toxine in die Epithelzelle und die anschließende Aktivierung von Adenylzyklase bzw. Guanylzyklase kommt es zur Hypersekretion der Epithelzellen, ohne daß dabei typische morphologische Veränderungen auftreten. Für eine Diagnose von Durchfallserkrankungen reichen klinische Befunde nicht aus und auch dem Erregernachweis muß bei Keimen wie *Escherichia coli* noch der Nachweis der Enterotoxizität bzw. Enteropathogenität erbracht werden, da es auch apathogene Stämme gibt. Um eine klinische Manifestation zu bewirken, müssen bei *Escherichia coli* beide Virulenzfaktoren vorhanden sein: Erstens Fimbrien (Pilusantigene), um am Dünndarmepithel haften zu können, und zweitens die Fähigkeit zur Enterotoxinbildung. Bei schweinepathogenen *Escherichia coli* kommen bei fast allen Stämmen die Pilusantigene K88, K99 und/oder das 987-Antigen vor, nur sehr wenige pathogene Stämme besitzen keines davon, was als 3P⁻ bezeichnet wird (192). Inzwischen kennt man noch ein viertes, als F41 bezeichnetes Pilusantigen (278). Auch beim Kalb spielen Haftantigene als Virulenzfaktor eine große Rolle. Neben den K99- und F41-Antigenen, die bei dieser Spezies die einzig anerkannten sind (31), wird auch noch über Typ 1- und 987-Pilusantigene sowie über negative Phasen beim Kalb berichtet (130). Da zwischen Enterotoxinbildung und der Ausbildung von Fimbrien eine direkte Abhängigkeit besteht, ist in der Routinediagnostik der einfachere Nachweis von Fimbrienantigenen ausreichend, wenngleich es dabei in seltenen Fällen zu falsch-negativen Befunden kommen kann (31). Der Nachweis kann mit spezifischen Antisera über den "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)" direkt bei einer Kotprobe erfolgen.

Bei den ebenfalls haftenden enteropathogenen *Escherichia coli* kommt es im Gegensatz zu den enterotoxischen Stämmen

bei der Vermehrung zu einer Zerstörung des Mikrovilli-Saumes und damit zu morphologischen Veränderungen, allerdings konnten bei ihnen noch keine Enterotoxine nachgewiesen werden.

Bei den e n t e r o i n v a s i v e n Keimen unterscheidet man nach dem Grad der Invasivität zwischen solchen, die sich nur in Epithelzellen von Dünn- und Dickdarm vermehren, wo sie verschiedene Toxine bilden können (z.B. enteroinvasive Escherichia coli und Shigellen) und anderen, die sich nach Überwindung der Epithellschicht in der Lamina propria und in den mesenterialen Lymphknoten vermehren (Salmonellen und andere). In beiden Gruppen kommt es zu morphologischen Veränderungen der Darmschleimhaut.

Kryptosporidien kommen bei Haustieren in unterschiedlichen Organen vor, hauptsächlich einzystieren sie sich im Darmepithel.

Von den Pilzen können vor allem Candidaarten neonatale Durchfälle verursachen.

Mischinfektionen: Sowohl im Experiment, als auch unter praktischen Bedingungen können pathogene Escherichia coli und die verschiedenen viralen Erreger auch für sich alleine schwere Durchfälle verursachen (118; 120). Dennoch kommt es unter natürlichen Bedingungen meist zu Mischinfektionen. Häufig sind Mischinfektionen von Escherichia coli mit Viren, wobei vor allem Rotaviren schwere Durchfälle verursachen können (30). Darüberhinaus gibt es aber auch Mischinfektionen mit Rota- und Coronaviren und zwischen Rota-, Corona-, dem Virus der bovinen Virusdiarrhoe sowie zwischen Rota/Coronaviren und Kryptosporidien (161). MOON und Mitarbeiter (191) nehmen an, daß die von ihnen ebenfalls bestätigten Mischinfektionen zu additiven oder synergistischen Effekten führen. Den

synergistischen Effekt konnte HESS (118) auch im Experiment bestätigen. Bei zeitlich versetzter Infizierung, bei der zuerst enterotoxische E.coli und danach Rotaviren appliziert wurden, ist offenbar aber auch ein antagonistischer Effekt möglich. Der synergistische Effekt kommt dadurch zustande, daß die Rotavirusinfektion die Haftung von pathogenen E.coli auch dann noch ermöglicht, wenn Kälber schon älter als 36 Stunden und damit eigentlich nicht mehr hochempfindlich sind. Auch die Mindestinfektionsdosis erniedrigt sich durch eine vorausgehende Virusinfektion. Die starke Vermehrung der haftenden ETEC mit Toxinbildung könnte dann wiederum fördernd für die Rotavirusvermehrung sein, welche dann für die schweren und langandauernden Durchfälle verantwortlich sind (118). Beim antagonistischen Effekt hemmen möglicherweise schon vorhandene, enterotoxische E.coli die Adsorption von Rotavirus. Einen additiven Effekt konstatieren auch RUNNELS und Mitarbeiter (zitiert bei 118) bei der Infizierung gnotobiotischer Kälber mit enterotoxischen E.coli und Rotaviren, weil nur bei doppelt infizierten Tieren die Haftung dieser Bakterien im Ileum histopathologisch nachweisbar war und die Keimzahlbestimmung höhere Werte als bei Monoinfizierten ergab. Die Versuchskälber waren allerdings schon 5-8 Tage alt.

SNODGRASS und Mitarbeiter (265) bestätigten bei der Infizierung sechs Tage alter Kälber, die natürlich geboren wurden und mit Kolostrum, aber isoliert von anderen Tieren aufgezogen wurden, ebenfalls, daß ETEC-Keime offenbar auf eine gleichzeitige oder vorhergehende Infektion mit Rotaviren angewiesen sind, um ihre pathogene Potenz zu entfalten. Die orale Testinfektion bestand entweder aus Rotaviren allein, aus enterotoxischen Escherichia coli allein, oder aus beiden. Eine vierte, nicht-infizierte Gruppe diente als Kontrolle. Durchfall entstand nur bei

den Kälbern, die Rotaviren allein oder zusammen mit *Escherichia coli* erhielten, wobei die Durchfälle bei der kombinierten Infizierung allerdings nicht stärker waren. Dies deutet nach Ansicht von SNODGRASS und Mitarbeitern (265) darauf hin, daß es unter natürlichen Verhältnissen nur zu einem synergistischen Effekt kommt, das heißt, daß pathogene *Escherichia coli* zum Haften eine vorausgegangene oder gleichzeitige Rotavirusinfektion benötigen. Dagegen erhöht sich die pathogene Wirkung bei dem bei gnotobiotischen Kälbern entdeckten additiven Effekt rein numerisch, das heißt, *Escherichia coli* kann auch alleine haften und seine pathogene Potenz entfalten.

Auch beim Schwein spielen vermutlich Mischinfektionen, vor allem mit viralen Erregern, eine große Rolle, doch sind darüber kaum noch Untersuchungen angestellt worden (21). So konnten aus dem Darm eines an Durchfall erkrankten Ferkels Rota- und Coronaviren isoliert werden (271).

2.3.2. Immunologische Grundlagen

Praktisch alle Lebewesen sind ständig durch die verschiedensten Mikroorganismen bedroht. Um zu überleben, stehen Tieren und dem Menschen wirkungsvolle Abwehrmechanismen zur Verfügung. Je höher die Entwicklungsstufe einer Spezies ist, desto vielschichtiger und gezielter werden auch die Abwehrmechanismen, wobei die primitiven und unspezifischen Mechanismen nicht verloren gehen. Bei der Reifung der Abwehrreaktionen im Laufe der Ontogenese kommt es gemäß dem biogenetischen Grundgesetz von Haeckel zu einer kurzen Wiederholung der Phylogenese auch in Bezug auf das Abwehrsystem. Ein kompliziertes, gestaffeltes, mehrstufiges Abwehrsystem mit hoher Spezifität tritt im Tierreich allerdings erst bei den Wirbeltieren auf (169).

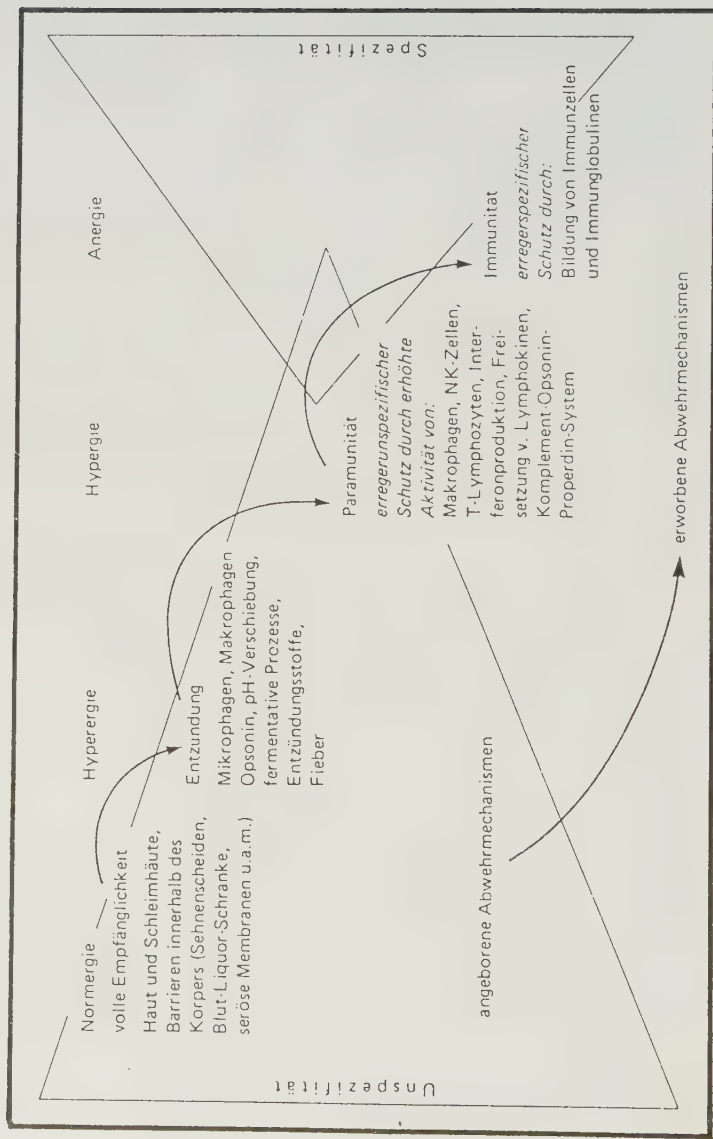
Die Abwehrmechanismen können daher in unspezifisch und spezifisch unterteilt werden. Bei der Abwehr von Erregern,

die die biologischen Barrieren überwunden haben, wird allerdings nicht gleich das gesamte Abwehrsystem eingesetzt. Der Organismus beginnt zunächst mit einfachen, unspezifischen Mechanismen, sich zu wehren. Wenn aus einer Infizierung eine Infektion wird, und daraus eine Infektionskrankheit entsteht, werden auch mehr und mehr spezifischere Prinzipien aktiviert, es kommt zu einem kaskadenförmig ablaufenden "Stufenschema der Infektabwehr", wie es aus Abbildung 1 ersichtlich wird.

2.3.2.1. Unspezifische Abwehrreaktionen

Nach Überwindung von Haut, Schleimhaut oder anderen biologischen Barrieren wird die Kaskade mit Auslösung von unspezifischen Reaktionen auf lokaler Ebene in Gang gesetzt. Um den Eindringling formieren sich Entzündungszellen und Entzündungsprodukte, antimikrobielle Substanzen werden freigesetzt. Die Phagozytose durch Mikro- bzw. Makrophagen, die spontane zellvermittelte Zytotoxizität (SCMC) sowie die Interferonbildung sind weitere unspezifische Abwehrprinzipien. Im Darm gibt es einige Besonderheiten, die als eine erste Barriere gegen das Eindringen von Keimen gerichtet sind. Eine wichtige Rolle spielt die Darmflora. Beispielsweise verhindert eine massive Besiedlung des Neugeborenenendarmes mit Lactobacillen die Vermehrung anderer Keime (132). Das Magen/Darmmilieu mit saurem pH-Wert im Magen sowie alkalischen Verhältnissen im Darm und die verschiedenen Verdauungsenzyme und Gallensalze haben auf die meisten Virusarten einen hemmenden Einfluß (20), aber auch auf andere Mikroorganismen. Peristaltik und Flüssigkeitsstrom üben einen Spüleffekt aus und verringern damit die Keimzahl. Auch der Darmschleim aus den Becherzellen besitzt mit Lysozym und anderen Bestandteilen antimikrobielle Aktivität. Durch die netzartige chemische Struktur seiner Glykoproteine können Mikroorganismen festgehalten werden und somit die Epithelzellen

Abbildung 1: Kaskadenförmig ablaufendes Stufenschema der Infektabwehr bei natürlich empfänglichen Wirbeltieren (Aus MAYR et al., 1984)



selbst vor diesen geschützt werden. Parallel zu den lokalen unspezifischen Reaktionen werden aber auch systemische Reaktionen ausgelöst. Diese besitzen zum Teil selbst antimikrobielle Wirkung, oder sie leiten in die spezifische Abwehr über, indem sie die Antigene der eingedrungenen Erreger fürs Immunsystem identifizierbar machen ("antigen processing").

Unter "Paramunität" versteht man demnach einen "nicht-erreger- und nichtantigenspezifischen Schutz eines Individuums gegenüber einer Mehrzahl ganz unterschiedlicher Infektionen und Antigene" (169). Es handelt sich um einen Zustand erhöhter unspezifischer Abwehrbereitschaft, der auf natürliche oder medikamentelle Weise schnell entsteht und unterschiedlich lange anhält.

2.3.2.2. Spezifische Abwehrreaktionen

Die erreger- und antigenspezifische Abwehr wird allgemein als Immunsystem bezeichnet. Es wird von der zellulären Immunität (T-Zellreihe) und der humoralen Immunität (von Plasmazellen der B-Zellreihe erzeugte Antikörper) getragen. Ein Charakteristikum des Immunsystems ist sein Erinnerungsvermögen, welches dem paraspezifischen System fehlt.

Regulierend und koordinierend auf das Immunsystem wirken neben bestimmten T-Zell-Subpopulationen vor allem die dem Paramunitätssystem zuzurechnenden Monozyten des Blutes bzw. Makrophagen der Gewebe und deren lösliche Produkte. Auch die Funktion der natürlichen Killerzellen der O-Lymphozytenreihe weist auf die enge "Vermaschung" des Paramunitäts- und Immunitätssystems hin.

Der Herkunftsort der immunkompetenten Zellen liegt, ebenso wie bei den Monozyten und vermutlich auch bei den Null-Zellen, im Knochenmark, wo multipotente lympho-

reticuläre Stammzellen lokalisiert sind. Die Differenzierung der Vorläufer von Immunzellen erfolgt für die T-Zellreihe im Thymus und für die B-Zellreihe beim Säuger im Äquivalent der Bursa Fabricii. Erst in der Peripherie findet dann nach Antigenkontakt die Reifung zu Immunzellen bzw. antikörperproduzierenden Plasmazellen statt.

Die systemische Immunität wird getragen von humoralen Antikörpern und Immunzellen. Obwohl Antikörper unterschiedlichen Immunglobulinklassen angehören, ist ihre Grundstruktur gleich: An einer variablen Region erfolgt die Antigenbindung, während die konstante Region für die biologischen Eigenschaften und die Bindung an Zellrezeptoren verantwortlich ist. Eine Gelenkregion verleiht dem Molekül Flexibilität. In der Primärstruktur sind jeweils eine schwere Kette (H) mit einer leichten Kette (L) sowie die beiden Halbmoleküle über Disulfidbrücken miteinander verbunden. Abbildung Nummer 2 veranschaulicht dies modellhaft. Durch Enzyme läßt sich das Molekül in zwei Fab- und ein Fc-Fragment spalten.

Während IgG-, IgD- und IgE-Antikörper nur in monomerer Form vorliegen (siehe Abbildung), kommen IgA und IgM auch als Dimere bzw. Pentamere vor, wodurch die Haftungsfähigkeit des Kohlenstoffterminals für Zellen und Komplement verlorenght. Tabelle 1 zeigt die im Serum verschiedener Säuger vorkommenden Immunglobulinklassen.

Funktionell betrachtet sind IgM-Antikörper die Vorläufer der IgG-Antikörper, die wiederum für eine langdauernde und belastbare Immunität verantwortlich sind. So regiert IgM durch seine zehn reaktiven Bezirke zwar sehr stark mit Antigenen, besitzt jedoch nicht die starke Avidität und Spezifität von IgG und nicht die Möglichkeit, sich an Makrophagen oder Lymphozyten zu binden.

Serum IgD spielt bei der Infektabwehr vermutlich keine Rolle. Dennoch ist es auf der Oberfläche von B-Lymphozyten

Tabelle 1: Klassen und Subklassen der Immunglobuline im Serum von Mensch und Tier (TIZARD, 1981)

Spezies	Immunglobulinklassen				
	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Pferd	Ga, Gb, Gc, G(B), G(T)a, G(T)b	A	M	?	?
Rind	G1, G2	A	M	E	?
Schaf	G1, G1a, G2	A1,A2	M	?	?
Schwein	G1, G2, G3, G4	A1,A2	M	E	?
Hund	G1, G2a, G2b, G2c	A	M	E	?
Katze	G1, G2	A	M	?	?
Huhn	G1, (G2, G3)?	A	M	?	?
Mensch	G1, G2, G3, G4	A1,A2	M	E	D

wahrscheinlich in großem Maß beim Beginn einer Immunantwort nach Antigenpräsentation beteiligt. IgE-Antikörper, die sich mit dem Fc-Teil an Rezeptoren von Mastzellen binden können, spielen eine Rolle bei schnellreagierenden Allergien und bei der zellulären Abwehr von Parasiten (238).

Immunzellen agieren antigenspezifisch, aber ohne Antikörperbildung. Sie greifen in vielfacher Weise regulierend in die Immunabwehr ein, können selbst Abwehrfaktoren produzieren und entartete Zellen lysieren. Die Aufgaben sind auf verschiedene Subpopulationen verteilt: Als Helferzellen arbeiten sie mit B-Zellen und Makrophagen bei der Antigenerkennung zusammen. Als Suppressorzellen verhindern sie eine Überreaktion der verschiedenen bei der Abwehr beteiligten Zellarten, wobei feedback T-Zellen als Aktivatoren der Suppressor T-Zellen wirken. Zytotoxische T-Killerzellen zerstören antigenspezifisch Fremdzellen, während Effektorzellen verschiedene Mediatoren entlassen.

Ein humoraler antigenspezifischer Faktor, der von T-Lymphozyten produziert wird und als Transferfaktor bezeichnet wird, kann Allergien vom Spättyp und möglicherweise auch immunologisches Gedächtnis übertragen (153). Er wird auch via Kolostrum auf das Neugeborene übertragen.

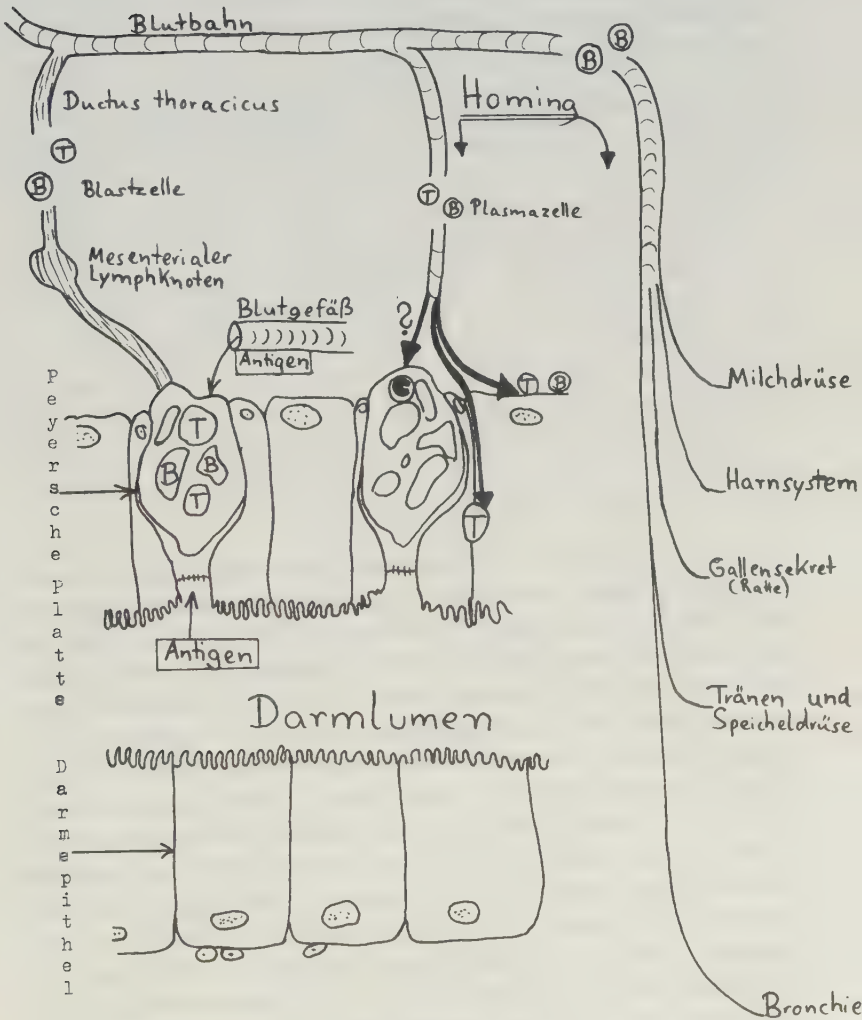
Lokale Immunabwehr: Die Schleimhäute des Körpers sind im besonderen Maß der keimhaltigen Umwelt ausgesetzt. Deshalb beherbergen sie spezielle, lokale Schutzprinzipien. Gleichzeitig vollzieht sich aber dort auch die Aufnahme bzw. der Austausch von verschiedenen Substanzen.

Das Immunsystem des Darmes stellt ein relativ selbständiges, unabhängiges System dar, das aber mit den Schleimhäuten anderer Organsysteme, wie auch mit den Abwehrprinzipien der systemischen Immunität in Verbindung steht. Es wird als "gut associated lymphoid tissue (GALT)" bezeichnet

und ist als solches Teil des "common mucosal immune system" (36). Vorläuferzellen aus dem Schleimhautimmunsystem und dem peripheren Immunsystem sind dabei in geringer Zahl im jeweils anderen System anzutreffen.

Auf die Besonderheiten der Abwehrmechanismen im Darm bzw. an den Schleimhäuten wurden GOWANS und KNIGHT (102) aufmerksam, als sie beobachteten, daß Lymphoblasten des Ductus thoracicus in Empfängertieren sich nicht gleichmäßig im Blut- und Lymphsystem verteilen, sondern bevorzugt in den Darm einwandern. Ebenso wandern markierte B-Blastzellen aus mesenterialen Lymphknoten, die vor allem IgA erzeugen, bevorzugt in die Lamina propria des Dünndarmes der Empfängertiere (181), während die meisten Blastzellen aus peripheren Lymphknoten wieder dorthin zurückkehren und fast ausschließlich IgG produzieren (177). Die Herkunft der Lymphoblasten aus mesenterialen Lymphknoten wiesen CRAIG und CEBRA (70) nach, indem sie Zellen aus Peyerschen Platten auf bestrahlte Kaninchen übertrugen. Nach sechs Tagen erfolgte eine Wiederbesiedlung von Darm und Milz mit IgA produzierenden Zellen. Einen Wanderzyklus von den Peyerschen Platten des Darmes über die mesenterialen Lymphknoten, den Ductus thoracicus und die Blutbahn, zurück in den Dünndarm machen auch sensibilisierte T-Lymphozyten, neben der Lamina propria können sie dann aber auch intraepithelial angetroffen werden (199). Abbildung 3 zeigt schematisch diesen allgemein als "homing" bezeichneten Wanderweg. Dieser Begriff erfährt seine Erweiterung dadurch, daß der Weg vom Dünndarm nicht nur dorthin zurück, sondern auch in andere sekretorische Organe, vor allem in die Milchdrüse, erfolgt. So fanden BOHL und Mitarbeiter (39) bei Impfversuchen gegen die übertragbare Gastroenteritis, daß nur dann schützende IgA-Antikörper im Milchdrüsensekret vorhanden waren, wenn vorher eine lokale enterale Immunisierung stattgefunden hatte, nicht aber nach intramammärer

Abbildung 3: Schematische Darstellung des Wanderweges von im
Dünndarm sensibilisierten B und T-Zellen (homing).
Modifiziert nach MAYR et al., 1984:



oder intramuskulärer Immunisierung, bei welcher nur ein kurzdauernder hoher IgG-Titer im Kolostrum auftrat.

Daß bei der Wanderung nicht das Antigen selbst in die Milchdrüse gelangt, sondern Vorläufer von Immun- und Plasmazellen, kann darüberhinaus aus diesen Versuchen gefolgert werden.

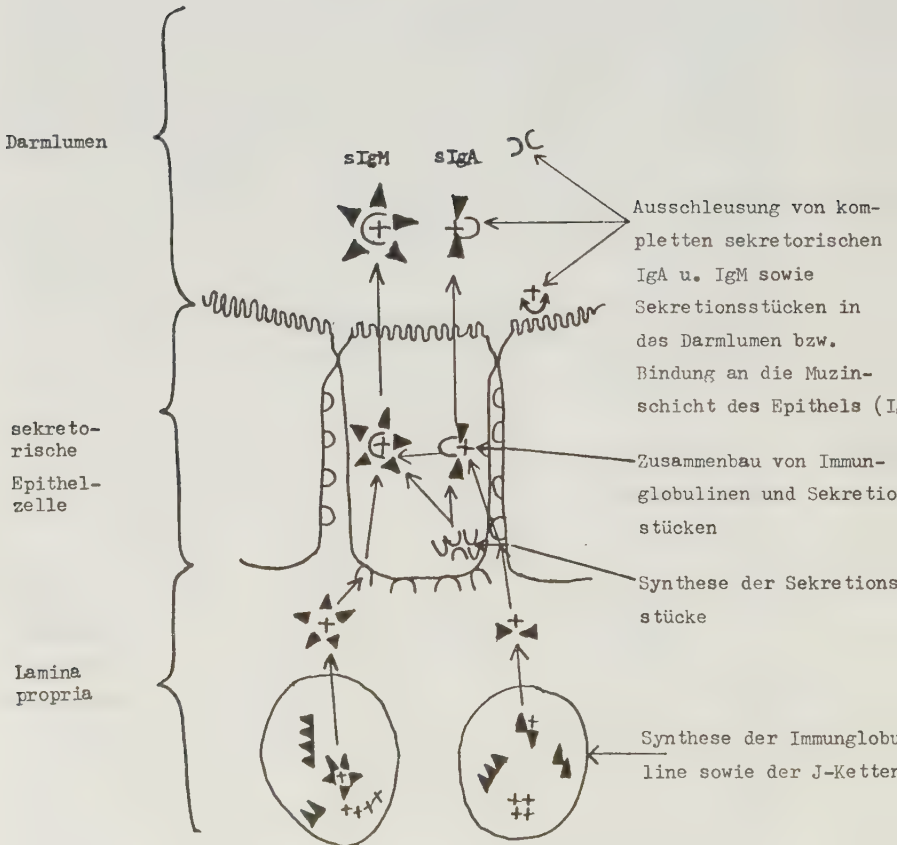
B-Blastzellen von mesenterialen Lymphknoten wandern bevorzugt in den Dünndarm, Bronchialtrakt, Genitaltrakt und die Milchdrüse, wo sie hauptsächlich IgA synthetisieren (177). Offenbar gibt es für die ankommenden Lymphozyten spezifische Rezeptoren auf den Zellen der Drüsenepithelien, wie sie normalerweise nur im Lymphgewebe vorkommen (239). Die bevorzugte Wanderung von IgA-produzierenden Zellen in Empfänger-mäusen während Proöstrus und Östrus in den Reproduktionstrakt sowie in die Milchdrüse während der Trächtigkeit, oder unter experimenteller Hormonbehandlung scheint, neben der verstärkten Durchblutung, auch auf eine Interaktion zwischen Östrogenen und anderen Hormonen mit diesen Rezeptoren zurückführbar zu sein (178).

Der Ort, an dem die Plasmazellen nach Antigenkontakt auf die IgA-Synthese umstellen, befindet sich wahrscheinlich in den Peyerschen Platten selbst, nämlich in den sogenannten "nurse cells" oder M-Zellen des Darm-Epithels (287). Was schließlich die Zellen veranlaßt, nach Antigenkontakt auszuwandern und bevorzugt bestimmte Schleimhäute anzu-steuern, ist noch unbekannt. Regulierend auf die IgA-produzierenden B-Zellen wirkt eine T-Zell-Subpopulation, sie greift zwar nicht in die Reifung primitiver Stammzellen zu IgA-B-Zellen ein, aber sie nimmt Einfluß auf die klonale Expansion von IgA-Zellen nach Antigenkontakt: In athymischen Tieren findet sich ein sehr niedriger IgA-Spiegel, und auch die Synthese von IgA nach Antigen-Präsentation ist im Gegensatz zu IgM sehr gering. Dafür verantwortlich ist wahrscheinlich eine T-Zell-Subpopula-

tion, die spezifisch nur am Fc-Fragment des IgA-Moleküls bindet (84).

Die Synthese von lokalen Antikörpern soll am Beispiel von sekretorischem IgA des Darms erläutert werden. Dieser Antikörper-Typ wurde erst Anfang der 60er Jahre entdeckt und unterscheidet sich von Serum IgA durch eine sekretorische Komponente mit einem Molekulargewicht von 60.000, welche über Disulfidbrücken an das dimere IgA-Molekül gebunden ist. Dieses besteht aus vier leichten und vier schweren Ketten sowie einem Verbindungsstück (joining piece). Insgesamt besitzt sekretorisches IgA ein Molekulargewicht von 385.000 mit einer Sedimentationskonstanten von 11 Svedberg-Einheiten (282). Die Struktur von IgA scheint, zumindest bei Mensch, Rind und Schwein, gleich zu sein (230; 231). Das Sekretionsstück (SC = secretory piece) wird in Epithelzellen produziert, wo es in der basalen und lateralen Epithelzellmembran eingebaut wird und dadurch als Rezeptor für dimeres IgA und pentameres IgM erscheint (51). Nach Fertigstellung der IgA- und IgM-Moleküle mit dem Verbindungsstück (J-Kette, joining piece) in der Plasmazelle entsteht der SC-Rezeptor. Durch Bindung an die Epithelzelle entsteht ein kovalenter Immunglobulin-SC-Komplex, welcher pinozytotisch in die Epithelzelle aufgenommen und apikal ins Lumen abgegeben wird. Die Stabilität des Komplexes hängt von der Menge der frei vorhandenen Sekretionsstücke ab (170). Abbildung 4 zeigt schematisch die Synthese lokaler Immunglobuline. Sekretorisches IgA ist gegenüber Proteasen sehr resistent, hat vier Bindungsstellen zur Agglutination und kann die Adhäsion von Bakterien am Epithel verhindern, Enterotoxine neutralisieren und zusammen mit anderen Faktoren, wie Lysozym, auch Bakterien lysieren. Auch gegenüber Viren hat es eine große Bedeutung: So bietet z.B. praktisch nur lokales IgA einen Schutz vor dem Erreger der übertragbaren Gastroenteritis. Es neutralisiert die Viren und überzieht

Abbildung 4: Schematische Darstellung der Bildung sekretorischer Immunglobuline im Darm (Aus MAYR et al., 1984).



Zeichenerklärung: **▲▲** Immunglobulin A+M

U Sekretionsstück (SC)

+ J-Kette

die Enterozyten mit einem Schutzfilm, der aus Schleim und sekretorischen Immunglobulinen besteht (40; 42; 121). Darüberhinaus scheint aber auch lokal vorhandenes IgG zusammen mit IgA eine Schutzfunktion zu haben (136).

Aber auch T-Zellen (lokale Immunzellen) spielen bei der lokalen Immunabwehr der Schleimhäute eine Rolle. Aufschluß darüber gibt ein Modell von MOWAT und FERGUSON (199), das die verschiedenen Reaktionen aufzeigt:

1. Nach Infektion und Erregervermehrung in der Schleimhaut unterstützen Helferzellen die Antikörperproduktion von B-Zellen gegen das Fremdanigen.
2. Gegenüber häufig zugeführten Fremdproteinen (z.B. Nahrungsproteine) kommt es zu einer Immuntoleranz durch Suppressorzellen. Da diese Immunzellen vor allem intraepithelial vorhanden sind, steigt dort die Lymphozytenzahl an.
3. Aktivierte T-Zellen können durch Freisetzung von Lymphokinen die Zellmitoserate ändern, Zottenverkürzung, Krypthyperplasie und ein intraepithelialer Lymphozytenanstieg ist die Folge (Vorkommen: Nahrungsmittelallergien und Parasitosen).
4. Zytotoxische T-Zellen zerstören spezifisch Fremdanigen-tragende Epithelzellen in Abhängigkeit von Antikörpern.

Maternaler, passiv erworbener Immunschutz weist einige Besonderheiten auf und ist für Neugeborene lebensnotwendig. So sind beispielsweise Kälber ohne maternalen Schutz gegenüber neonatalen Infektionen extrem anfällig. So fanden PENHALE und Mitarbeiter (221) bei ihren Untersuchungen, daß neugeborene Kälber mit IgG- und IgM-Gehalten von weniger als 0,8 bzw. 0,2 mg/ml keine Überlebenschance hatten und infolge einer Septikämie starben. Bei 5,0 bzw. 0,6 mg/ml im Serum kam es immer noch zu

Infektionskrankheiten des Darmes. Erst eine Konzentration von 7,5 bzw. 0,8 mg/ml gewährleistete einen ausreichenden Schutz. Allerdings ist das Vorhandensein maternalen Antikörper zeitlich begrenzt. Nach Aufnahme von maternalen Immunität über das Kolostrum beträgt die Halbwertszeit von IgG im Kalb 20 Tage im Gegensatz zu IgM und IgA mit nur 4 bzw. 2 Tagen, wahrscheinlich wegen Abgabe dieser Immunglobuline in die Sekrete, wobei IgA leichter aus der Zirkulation entweichen kann. Möglicherweise geschieht dies als Ausgleich für die geringe Konzentration von IgA in der Wiederkäuermilch (232).

Maternales IgG₁, welches das Kalb über das Kolostrum erhält, ist in seiner Schutzfunktion stark eingeschränkt, was die antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) betrifft. Insgesamt steht dem Kalb nur ein kleiner Teil des vom Muttertier gebildeten IgG zur Verfügung, weil nur IgG₁ und davon wahrscheinlich wiederum nur eine Subklasse in großen Mengen ins Kolostrum gelangt. Die Fähigkeit von IgG₁, eine antikörperabhängige Zytotoxizität zu vermitteln, beträgt nur ein Zwanzigstel bis ein Hundertstel der Aktivität von IgG_{2a}. Kolostrales IgG₁ bzw. vom Kalb ins Serum aufgenommenes kolostrales IgG₁ wiederum besitzt nur ein Zwanzigstel der ADCC-Aktivität von IgG₁ aus dem Serum des Muttertieres. Dieser verminderten Bindungsfähigkeit an den Fc-Rezeptor von Mono- und Granulozyten steht eine bessere Komplement-Aktivierungsfähigkeit von IgG₁ im Vergleich zu den nicht ins Kolostrum eingeschleusten Antikörperklassen gegenüber (251).

Die Unterdrückung des neonatalen Abwehrsystems erfolgt wahrscheinlich in erster Linie aufgrund der Antigenneutralisierung durch maternale Antikörper, wodurch der Stimulus für die Lymphozyten fehlt, möglicherweise aber auch wegen der Bildung von zytophilen, B-zellgebundenen Antikörpern der IgG-Klasse auf der Oberfläche von Milz-

zellen (200; 233). Während IgG offenbar vor allem für die Unterdrückung aktiver Immunität verantwortlich ist, hat maternales IgM einen eher fördernden Einfluß auf die Ausbildung einer primären Immunantwort (233).

IZUCHI und Mitarbeiter (128) konnten nach Versuchen mit Mäusen bestätigen, daß humorale Faktoren (Antikörper) für die Suppression verantwortlich sind. Sie immunisierten trächtige Mäuse mit Erythrozyten von Hühnern und fanden eine Reduktion der zytotoxischen Aktivität und der Plaque bildenden Zellen (PFC) durch die spezifischen Antikörper, da Milzzellen von Nachkommen immunisierter Mütter in bestrahlten Empfängertieren keine Suppression auslösten. Die verzögerte, T-zellgebundene Reaktion auf Antigene war in jedem Fall unbeeinflußt von maternaler Immunität.

Passiv erworbene Antikörper haben offenbar nicht nur einen suppressiven Einfluß auf die Ausbildung einer aktiven systemischen Immunität, sondern auch auf die der lokalen Immunabwehr. So ist bei 19 Tage alten, kolostrumfrei aufgezogenen Ferkeln, die einen geringen Titer von zirkulierenden E.coli-Antikörpern hatten, die Zahl der Plaque bildenden jejunalen Lymphozyten noch wesentlich größer als bei mit Kolostrum aufgezogenen Ferkeln (die einen hohen Titer hatten), wenn beide Gruppen ab dem fünften Tag oral immunisiert wurden. Am 31. Tag post partum war dann diese Zahl bereits ausgeglichen und somit bestand ab der Zeit des Absetzens kein negativer Einfluß mehr auf die aktive Immunitätsbildung. In beiden oral immunisierten Gruppen lag ein hoher Titer agglutinierender Escherichia coli-Antikörper (IgA) im Darmsaft vor. Die orale Immunisierung hatte auf die Immunglobulinkonzentration im Ferkelserum keinen Einfluß (288).

Der Nachteil, der in der immunologischen Unterdrückung liegt, wird aber durch den unerläßlichen Schutzeffekt mehr als ausgeglichen und somit ist die Muttertier-Schutz-

impfung das beste Mittel, um unsere Haustiere vor neonatalen Erkrankungen zu schützen (21; 118; 170).

2.3.2.3. Zeitlich unterschiedliche Aktivität spezifischer und unspezifischer Abwehrvorgänge während der Trächtigkeit

Während der Trächtigkeit laufen auf unspezifischer und immunologischer Ebene verschiedene Prozesse ab, die im wesentlichen drei für das Überleben der Frucht und des Neugeborenen entscheidende Voraussetzungen schaffen:

1. Verhinderung der Abstoßung des antigenetisch fremden Konzeptus durch den mütterlichen Organismus und Verhinderung fetaler Immunreaktionen gegen eigene und maternale Strukturen.
2. Entwicklung des spezifischen und unspezifischen Abwehrsystems im Feten.
3. Anreicherung von Immunglobulinen in der Milchdrüse bzw. Wanderung von B- und T-Vorläuferzellen dorthin. Bei pränataler Immunglobulinübertragung Übertritt von Antikörpern vom maternalen in den fetalen Kreislauf.

Verhinderung von Abstoßungsreaktionen während der Trächtigkeit: Die Erforschung der Mechanismen, welche den semi-allogenen Konzeptus vor Abstoßung schützen, steht noch in den Anfängen, zum Teil gibt es darüber erst Hypothesen. Die denkbaren Möglichkeiten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Auf fetaler Seite spielen offenbar T-Suppressor-Zellpopulationen eine große Rolle, da im Nabelblut Neugeborener eine hohe Aktivität festgestellt werden kann. Daneben sind aber möglicherweise auch unspezifische, von T-Lymphozyten freigesetzte, humorale Faktoren beteiligt. Auch geringe Antikörperspiegel, die in der Reihenfolge IgM, IgG und IgA auftreten sowie eine defizitäre Lymphotoxinproduktion und

Tabelle 2: Mögliche Schutzmechanismen des fetoplazentaren Fremdkörpers (nach LALA et al., 1983)

<u>Fetale Seite</u>	<u>Maternale Seite</u>	<u>Feto-maternale Grenzschnitt</u>
1. Embryo: nicht antigen ⁺ und/oder nicht immunogen ⁺	1. Lokal (Uterus) bevorzugter Ort ⁺	1. Inerte sialomucinöse (fibrinoide) Barriere ⁺
2. Fetale Membranen: nicht antigen und/oder nicht immunogen	2. Systemisch -Immunsuppression Unspezifisch: Schwangerschaftshormone, Proteine verschiedene Suppressorzellen Spezifisch: Erzeugung spezifischer T-Suppressorzellen -Rezeptorblockade alloreaktiver T-Zellen durch antidiopathische Antikörper	2. Blockierende Antikörper oder Antigen-Antikörper Komplexe
3. Plazenta (Trophoblastzellen): nicht antigen ⁺ und/oder nicht immunogen		3. Absorption cytotoxischer Antikörper durch die Plazenta
		4. Blockade afferenter Lymphgefäße durch die Dezidua
		5. Ineffektive antigene Präsentation der Trophoblastzellen durch -maskierende Moleküle (Transferrin, hCG, Uterogloblin) -bevorzugte Antigenverteilung auf der Zellmembran ⁺ -Epitope major Histokompatibilitätskonfiguration, die von B, nicht aber von T-Zellen erkannt wird
Erklärung: + = nicht aktuelle bzw. verworfene Theorien		6. Lokale Immunregulation durch Zellen an der Grenzschicht (Trophoblastzellen, Deziduazellen, Endometriumleukozyten) durch Zellprodukte wie Hormone (Progesteron), Prostaglandine und andere suppressive Substanzen

geringe Mengen an Komplement zusammen mit Komplement-inhibitorischer Aktivität beim Feten könnten dessen schwache Reaktion gegenüber mütterlichen Antigenen erklären (255). Dabei geht aber die Unterdrückung des fetalen Immunsystems nicht soweit, daß es schutzlos maternalen Immunzellen oder eingedrungenen Keimen ausgesetzt ist. Nur in den frühen Phasen der Embryonalentwicklung kann der Embryo noch nicht zwischen "fremd" und "körpereigen" unterscheiden. In diesem Stadium ist deshalb die Bildung einer immunologischen Toleranz möglich. Beim Menschen setzt die gemischte Lymphozytenreaktion schon mit 7,5 Wochen ein und spielt eine große Bedeutung bei der Abwehr eingedrungener mütterlicher Lymphozyten (255).

Der Trophoblast selbst bietet weniger Angriffsmöglichkeit, da er keinen major Histokompatibilitätskomplex der Klasse II besitzt. Die Klasse I ist offenbar ineffektiv für Erkennung und Angriff durch T-Zellen, nicht jedoch von Antikörpern. Auch lokale Immunregulatoren wie Progesteron und Prostaglandine können eine Rolle spielen (150).

Nach der Immunabsorptionstheorie könnte die Plazenta fetalisch mit ihren paternalen Antigenen sowohl gegen den Fetus gerichtete Antikörper als auch Immunzellen und unspezifische Faktoren davon abhalten, den fetalen Kreislauf zu erreichen. Für maternale Leukozyten konnte mit Glucose-Phosphat-Isomerase und Fluoreszin bei Mäusen nachgewiesen werden, daß diese im Gegensatz zu Erythrozyten normalerweise den Feten nicht erreichen (126). Darüberhinaus sind offenbar fetale Lymphozyten kaum erkennbar für maternale Lymphozyten: Paternale Antigene sind auf ihnen nur schwach vertreten und möglicherweise auch noch maskiert, sie besitzen jedoch eine hohe Suppressor-Aktivität (59).

Bei der Maus konnte nachgewiesen werden, daß immunregulatorische Substanzen des Trophoblasten unspezifisch die

zellvermittelte Zytotoxizität und die gemischte Lymphozytenreaktion, nicht jedoch die Antwort auf Mitogene hemmen und der Trophoblast damit vor zytolytischen T-Zellaktivitäten der Mutter geschützt wird (58).

Auf maternalen Seite gibt es ebenfalls einige die Immunabwehr während der Trächtigkeit regulierende Mechanismen, obwohl ein Anstieg der natürlichen Killerzellen am Anfang der Trächtigkeit bei der Maus auf ein Erkennen semi-allogener Strukturen der Frucht bzw. oncofetaler Antigene schließen läßt (150). Dabei ist der Anstieg bei allogenen Trächtigkeiten erwartungsgemäß stärker als bei syngeneten Trächtigkeiten.

Ein von verschiedenen Seiten berichtetes Abfallen der Zahl natürlicher Killerzellen am Ende der Trächtigkeit konnte von TODER und Mitarbeitern (280) 1984 nicht bestätigt werden. Sie fanden einen normalen Prozentsatz dieses Zelltyps im Schwangerenserum, jedoch war die Fähigkeit zur Zelllysis defizitär, was möglicherweise auf Faktoren wie B-Östradiol, Prostaglandin E_2 und α -Fetoprotein zurückführbar ist. So ist Schwangerenserum und Amnionflüssigkeit, gewonnen bei der Geburt bzw. in der 37.-40. Schwangerschaftswoche in der Lage, die Aktivität reifer NK-Zellen herabzusetzen, was auch die erhöhte Anfälligkeit von Schwangeren gegenüber Herpesvirusinfektionen erklären könnte (281).

Darüberhinaus unterdrückt normales Schwangerenserum die zytotoxische zelluläre Aktivität sensibilisierter Lymphozyten bis 10 Tage post partum, bei Serum von Frauen mit Neigung zu Aborten ist diese Unterdrückung jedoch stark vermindert (25).

Die Zahl der B-Lymphozyten ist während der Trächtigkeit offenbar unverändert, während die T-Zellzahl anfangs

abfällt, um am Ende wieder normale Werte zu erreichen. Die bei den Subpopulationen der T-Zellen festgestellten Veränderungen deuten zwar ebenfalls darauf hin, daß die Frucht als antigenetisch fremd erkannt wird, aber für das Überleben der Frucht scheint dies keine Bedeutung zu haben (150). BADET und Mitarbeiter¹ (25) fanden jedoch bei Mäusen, besonders zum Zeitpunkt der Implantation, eine blockierte zelluläre Immunantwort. Dabei treten offenbar Suppressorzellen auf, die unspezifisch die gemischte Lymphozytenreaktion beeinflussen, aber auch spezifische Suppressorzellen, da diese ein befruchtetes Ovum mit paternalen Antigenen benötigen.

Die Produktion eines Makrophagen Migrationshemmenden Faktors, der von maternalen Lymphozyten als Antwort auf paternale Antigene des Trophoblasten gebildet werden könnte, wird bei normalen Schwangeren durch die Bildung spezifischer IgG-Antikörper zwischen der 12. und 26. Schwangerschaftswoche unterdrückt. Durch andere spezifische Faktoren, die von Lymphozyten erzeugt werden, wird darüberhinaus auch die Lymphozytenproliferation und die Zytotoxizität eingeschränkt und auch unspezifische Faktoren, wie Hormone, α -Fetoprotein, β -1 und α -2-Glykoprotein nehmen Einfluß auf die maternale Immunabwehr (236).

Plazentales Interferon hat wenig immunologische Gemeinsamkeiten mit normalem Interferon, da es sowohl Charakteristika des Typ-I-Interferon als auch von Typ-II-Interferon besitzt. Im Laufe der Trächtigkeit nimmt die Säureempfindlichkeit des aus Mäuseplazenten isolierten Interferons zu. Seine bislang unbekannte Funktion liegt möglicherweise weniger in der antiviralen Aktivität, als vielmehr in der Modulation der maternalen Immunreaktion, der Kontrolle fetalen Wachstums und der Eindämmung von potentiell malignen Plazentazellen (289).

LALA und Mitarbeiter (150) weisen auch auf die Bedeutung

der Deziduazellschicht hin, die offenbar eine große Rolle sowohl bei der Toleranz als auch für den Schutz gegen eine Hyperinvasion des Trophoblasten spielt. Deziduazellen haben immunregulatorische Fähigkeiten und stammen nach den Untersuchungen der Autoren letztlich vom Knochenmark ab. Sie unterdrücken offenbar unspezifisch über eine Blockade der afferenten Lymphbahnen oder über lokale Suppressoren die cytotoxische Aktivität.

Suspensionen von Uteruszellen trächtiger Mäuse unterdrücken regelmäßig die Proliferation von Milzzellen nach Mitogenpräsentation, wofür HUNT und Mitarbeiter (125) Fc-Rezeptoren tragende Zellen mit Makrophageneigenschaften verantwortlich machen, die 28 % der Zellen in der Suspension gegenüber nur 1 % Lymphozyten ausmachen.

Obwohl es unterschiedliche Ergebnisse gibt, wie sich im Laufe der Trächtigkeit die verschiedenen Lymphozytenunterarten zahlenmäßig verändern, sollen doch die von LALA und Mitarbeitern (150) mit 125 Jod markierten Antikörpern und Radioautographie gewonnenen Ergebnisse bei Mäusen in Tabelle 3 dargestellt werden.

Entwicklung des fetalen Abwehrsystems: Prinzipiell ist der fetale Säuger gegen Ende seines intrauterinen Lebens in der Lage, selbst Immunglobuline nach Antigenkontakt zu erzeugen, beispielsweise nach Infektionen mit Leptospiren (90) und mit E.coli-Antigen bei Rind und Schaf (66), oder nach Parvovirusinfektion und Rotlaufinfektion beim Schwein im letzten Drittel der Trächtigkeit, wobei hauptsächlich IgM- und IgG-Antikörper synthetisiert werden (16; 292).

Offenbar spielt dabei die Antigenpräsentation eine Rolle, die vom jeweiligen Erreger abhängt, denn während bei einer Rotlauf-Adsorbatvakzine die Immunantwort nur nach i.m. Applikation in den Körper des Feten erfolgte, genügte beim porcinen Parvovirus schon die Einbringung in die Amnion-

Tabelle 3: Veränderungen der einzelnen Lymphozyten Subpopulationen aus der Milz trächtiger Mäuse (Aus IALA et al., 1983).

Lymphozyten- population	Frühe Trächtigkeit		Mittlere Trächtigkeit		Späte Trächtigkeit	
	Syngen	Allogen	Syngen	Allogen	Syngen	Allogen
T (Thy-1)	↑	↑	→	↕	→	↑
B	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Null	↑	↑	↔	↔	↔	↔
NK	↑	↔	↔	↔	↔	↔
T-Zell Subpopulationen						
I-J	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Ly-1,2	↑	↑	↔	↕	↑	→
Ly-1	→	→	↑	↑	↑	→
Ly-2	↔	↔	↑	↔	↔	↔

Erklärung der Zeichen:

- keine Veränderung ...
 ↑ bzw. ↗ Erhöhung bzw. starke Erhöhung ...
 ↓ bzw. ↘ Absinken bzw. starkes Absinken ...
 ... der jeweiligen Lymphozytensub-
 population

flüssigkeit. Auch nach intrauteriner Infizierung der Amnionflüssigkeit mit E.coli-Antigen kommt es über den fetalen Gastrointestinaltrakt zu einer lokalen Immunität des Darmes (66).

Während die Proliferation, Differenzierung und Besiedelung peripherer Organe genetisch festgelegt ist, wird die Enddifferenzierung und Reifung der lymphatischen Organe exogen von Antigenen bestimmt, das heißt, durch intrauterinen Antigenkontakt kann es zu einer "Frühreife" des Immunsystems kommen (170). Tabelle 4 gibt einen Überblick über das Einsetzen der verschiedenen Abwehrmechanismen in Bezug zur Trächtigkeitsdauer bei den einzelnen Spezies.

Das neonatale Abwehrsystem selbst ist je nach Spezies unterschiedlich reif, die Komplementaktivität beträgt erst 12-60 %, die Zahl der zirkulierenden B-Lymphozyten nur etwa ein Drittel erwachsener Tiere, das Immunsystem hat noch nicht die Fähigkeit zu einer sekundären (memory) Immunantwort und auch die zellvermittelte Immunität ist noch unterentwickelt (32). Der Grund für die geringe zellvermittelte Immunität liegt u.a. am hohen perinatalen Hormonspiegel des Jungtieres an Glucocorticoiden, der eine Lymphopenie und verminderte Reaktionsfähigkeit bewirkt (283).

Somit ist das spezifische Abwehrsystem in seiner vollen Breite erst mit 8-16 Wochen voll ausgereift (19), während das unspezifische System, mit Ausnahme von Komplement, gleich nach der Geburt innerhalb kurzer Zeit aktivierbar ist (174). Deshalb ist maternale Immunität unerlässlich.

Immunologische Reaktionen der Mutter: Die dritte immunologische Veränderung betrifft wiederum das Muttertier selbst. Es sind dies die Vorgänge, die dem Feten bzw. dem Neonaten einen maternalen Schutz vermitteln. Da bei unseren Haustieren, mit Ausnahme der Fleischfresser, die

Tabelle 4: Ontogenese des pränatalen Abwehrsystems, Angaben in Tagen post conceptionem (Aus MAYR et al., 1984).

	Rind	Pferd	Schwein	Schaf	Hund	Huhn	Mensch
Trächtigkeitsdauer	280	340	115	145	60	21	270
Auswanderung von Lymphozyten in die Peripherie							
- Thymus	40	60-80		35-40		6-7	40
- Blut	45			35-40			
- Milz	55			58-60	50-55		35
- Lymphknoten	60			50	50		70
- Peyersche Platten	70			80-90			
IgM-tragende Zellen	59	nicht vor dem 200. Tag					
IgG-tragende Zellen (B-Zell-abhängig)	135	Plasmazellen?	74				120
Serum-IgM	130-135	neonatal	70-80			14	
Serum-IgG	145					kurz vor dem Schlupf	ab 112
sekr. IgA	postnatal						
Volle T-Zell-Reife (T-Zellauswanderung aus dem Thymus)	Geburt		Geburt	60-80	Geburt	postnatal	
Makrophagen-Reife (volle Phagozytoseaktivität)			100				postnatal

pränatale Immunglobulinübertragung keine Rolle spielt, handelt es sich dabei um die Anreicherung von Immunglobulinen in der Milchdrüse und die Wanderung immunkompetenter Zellen dorthin. Beides steht unter hormoneller Kontrolle (178; 261).

Beim Rind wird IgG₁ selektiv vom Blut via Milchdrüsenepithel in das Sekret transportiert (211). Dies geschieht vor allem in der Kolostralbildungsphase ("Trockenstehen"), wobei Rezeptoren auf den schweren Ketten des Moleküls am Drüsenepithel binden. Dazu ist auch IgG von anderen Säugerspezies, allerdings nicht mehr nach der Geburt, in der Lage, sowie Antikörper eines menschlichen Myeloms mit der Bezeichnung IgG1 und IgG2 mit Affinität zum Fc-Rezeptor des azinären Epithels (138). Die Antikörper gelangen dabei offenbar undegradiert ins Sekret. Der Transport von IgG₁ übers Alveolarepithel beginnt in größerem Umfang 2-3 Wochen ante partum, wodurch gleichzeitig die IgG₁-Konzentration im Serum abnimmt. Eine Woche vor der Geburt ist der Übertritt ins Sekret maximal (249). Beim Rind können durch die Gabe von Östrogenen und Progesteron experimentell in der Milchdrüse Verhältnisse wie in der Kolostralbildungsphase induziert werden (261). Auch bei den meisten anderen domestizierten Spezies wird IgG und auch ein Teil von IgM und IgA während der Kolostralbildungsphase aus dem Serum in der Milchdrüse angereichert (211).

Darüberhinaus besteht während der Trächtigkeit eine entero-mammäre Verbindung für Zellen der Lymphozytenreihe. Selbst beim Wiederkäuer ist die lokale Produktion von Antikörpern in der Milchdrüse durch eingewanderte Lymphozyten wahrscheinlich, weil sich die Antikörperausscheidung in der Milch durch parenterale Vakzination nach vorheriger intestinaler Immunisierung erhöhen und verlängern läßt, während sich der entsprechende Antikörpertiter im Serum nicht wesentlich erhöht (21; 81).

Vor allem beim Schwein spielt die Darm-Milchdrüsenverbindung eine große Rolle. In den letzten Wochen der Trächtigkeit setzt eine intensive Wanderbewegung von sensibilisierten Plasmazell-Vorläufern ein, die sich während der Laktation noch verstärkt. Auf dem Weg in die Milchdrüse zeigen B-Lymphozyten aus dem Darm-assoziierten Lymphgewebe in Empfängertieren schon nach mehreren Stunden IgA auf ihrer Oberfläche, sie sind somit schon bald als Plasmazellen ansprechbar (239). Diese eingewanderten Plasmazellen sind dann vor allem in der eigentlichen Laktationsphase für die Produktion lokaler Antikörper zuständig (88; 233).

Möglicherweise findet auch für Immunzellen am Milchdrüsenepithel ein Selektionsprozeß statt, der nur immunglobulintragende Zellen ohne Komplementrezeptor passieren läßt (109).

Neben B- bzw. Plasmazellen gelangen aber auch T-Lymphozyten während der Trächtigkeit aus dem Bronchus- und Darm-assoziierten Lymphgewebe in die Milchdrüse, wo sie hauptsächlich im Bindegewebe anzutreffen sind (213).

Der Eintritt der Lymphozyten ins Lumen zwischen den Epithelzellen hindurch geschieht wahrscheinlich durch eine Veränderung der epithelialen Integrität, die durch die hormonelle Situation um den Geburtstermin bedingt ist. Wie allerdings die apikalen Verschlusskontakte der Zellen überwunden werden, ist noch ungeklärt (252).

2.3.2.4. Gehalt des Milchdrüsensekretes an Abwehrstoffen bei den einzelnen Tierarten

Unter Kolostrum (lateinisch colustrum: Biestmilch, erste Milch nach der Geburt) versteht man das nach der Geburt vom Muttertier abgegebene proteinreiche Produkt der Milchdrüse, welches bei den meisten Haussäugetieren, außer

der Ernährungsfunktion, vor allem eine wichtige Rolle für den Schutz des Neugeborenen vor Infektionskrankheiten spielt, denen der Säugling bei Tierarten mit einer "undurchlässigen" Plazenta ansonsten relativ schutzlos ausgeliefert wäre. Eine geringe pränatale Immunitätsübertragung (5-10 %) findet bei Hund und Katze statt (49) sowie in sehr geringem Maß beim Schaf (170).

Nach wenigen Stunden oder Tagen wird anstelle von Kolostrum die eigentliche Milch produziert, die in modifizierter Form eine gewisse Kontinuität in der Übertragung von Schutzmechanismen, allerdings in viel geringerem Ausmaß, gewährleistet.

Während der neugeborene Mensch bereits bei der Geburt einen passiven Antikörpertiter besitzt, der mindestens so hoch wie der im Blutserum seiner Mutter ist, erfolgt beim Haussäugetier eine Angleichung der Titer erst nach Aufnahme ausreichender Mengen von Kolostrum innerhalb von 24, beim Schwein und Fleischfresser auch von 36-48 Stunden post partum. Beim Fleischfresser erfolgt eine nennenswerte Übertragung auch schon pränatal (49). Obwohl die Persistenz der erworbenen Antikörper im Neonaten länger ist als bei Adulten, werden sie dennoch nach einer bestimmten Zeit eliminiert. Tabelle 5 gibt einen Überblick, wie lange es dauert, bis jeweils die Hälfte bzw. 97 % der Antikörper nicht mehr nachweisbar sind.

Die immunologisch aktiven Komponenten kann man in humorale und zelluläre Faktoren sowie akzidentelle Antigene unterteilen. Tabelle 6 gibt einen Überblick über diese Bestandteile in Kolostrum und Milch mit der zusätzlichen Differenzierung in unspezifische und spezifische Faktoren. Dabei sind gewisse Überschneidungen unumgänglich (z.B. Lymphokine/Transferfaktor).

Während über die Bedeutung der zellulären Bestandteile

Tabelle 5: Halbwertszeit ($t_{1/2}$) und 97% Verlust maternalen Immunglobulins im Neugeborenen Serum verschiedener Spezies in Tagen (Aus Banks, 1982)

	IgA		IgM		IgG	
	$t_{1/2}$	97%	$t_{1/2}$	97%	$t_{1/2}$	97%
Rind	2,8	14	4,8	24	20	100
Schaf	1,8	9	4,1	21	8	40
Pferd	(2)	(10)	(4)	(20)	23	115
Schwein	3	15	4,5	23	12	60
Hund	(2)	(10)	(4)	(20)	6	30

(Angaben in Klammern sind geschätzt)

Tabelle 6: Abwehrfaktoren im Milchdrüsensekret

Spezifität	Humorale Faktoren	Zelluläre Bestandteile	Literatur
unspezifisch	Bifidusfaktor (Kohlehydrat) (1) Interferon (2) Komplement (3) Konglutinin, Immunkonglutinin, Heterohämagglutinin (4) Laktoferrin (5) Laktoperoxidase System (5) β-Lysin, Ubiquitin, Xanthinoxidase (5) Lymphokine (6) Lysozym (5) Proteinfaktoren (7,8) Properdin (5) Schweine assoziiertes Mucoprotein Sekretionsstücke (16) (SWAMP) (9) Trypsininhibitor (11) ungesättigte Fettsäuren (3) Vitamin B12- und Folsäure bindende Proteine (5)	Eosinophile und basophile Leukozyten (12, 15) Killerzellen (12) Makrophagen (Epithelzellen?) (15) Mastzellen, atypische Mastzellen (12) Natürliche Killerzellen (12) Neutrophile Granulozyten (15)	1= JELLIFFE und JELLIFFE, 1971 2= LAWTON und SHORTIDGE, 1977 3= REITER 1978b 4= GUJAR et al., 1980 5= REITER 1978a 6= KELLER et al., 1981 7= MATTHEWS et al., 1976 8= SABIN und FIELDSTEEL, 1962 9= PORTER 1979 10= OGRA und OGRA, 1979 11= BAINYNER, 1976 12= WAKSMAN, 1979 13= HEAD und BEER, 1979 14= NAMIOKA et al., 1983 15= EVANS et al., 1982
spezifisch	Immunglobuline sIgA, sIgM, IgA, IgM IgG, IgE, IgD (?) (3,12) Transferfaktor (?) (13,14)	B-Lymphozyten bzw. Plasmazellen (12) T-Lymphozyten (12)	

noch Unklarheit besteht, ist doch die große Bedeutung der spezifischen und unspezifischen, humoralen Faktoren schon längere Zeit bekannt. Die größere Bedeutung besitzen die spezifischen humoralen Faktoren, die Immunglobuline, da sie einen spezifischen Schutz (maternale Immunität) gegen bestimmte, im Biotop der Mutter vorkommende Krankheitserreger vermitteln. Demgegenüber können unspezifische lösliche Faktoren nur ganz allgemein die Abwehrbereitschaft des Neugeborenen verstärken, indem sie z.B. sekretorische Immunglobuline stabilisieren (freie SC-Komponenten), bestimmte Abwehrreaktionen ermöglichen (Komplement, Properdin etc.) oder direkt hemmend in die Stoffwechselvorgänge von eingedrungenen Erregern eingreifen (bakterizide Wirkung von Transferrin, Laktoferrin etc.).

Trotzdem ist bei den unspezifischen humoralen Faktoren noch vieles unbekannt bzw. frühere Anschauungen mußten aufgrund neuerer Untersuchungen revidiert werden. Sicher ist derzeit nur die Erkenntnis, daß sich während der Gravidität das kompliziert vernetzte System der Infektabwehr zugunsten des entstehenden Lebewesens verschiebt, wobei alle biologischen Möglichkeiten ausgenutzt werden, um Schutzmechanismen von der Mutter auf den Foet und später auf das Neugeborene zu übertragen. Die im Rahmen dieses komplizierten Geschehens ausgeschiedenen löslichen Faktoren in Kolostrum und Milch haben beispielsweise auch die Aufgabe, regulierend, d.h. nicht nur stimulierend, sondern, wenn nötig, auch hemmend auf das Abwehrsystem des Neugeborenen einzuwirken.

Während REITER (234) eine Zusammenfassung über bisher bekannte unspezifische Faktoren veröffentlichte, wird in jüngster Zeit über weitere Faktoren in der menschlichen Milch berichtet, deren Funktion noch ungeklärt ist. Im Kolostrum der Frau konnte beispielsweise ein Wachstumsfaktor (transforming growth factor) nachgewiesen werden.

Dabei handelt es sich um Polypeptide, die Zellen veranlassen, Kolonien zu bilden und in weichem Agarmedium deren Wachstum stark anregen (212). Darüberhinaus konnte in der Milch ein hitzestabiler und damit komplementunabhängiger Faktor gefunden werden, der für Lymphozyten zytotoxisch ist. Dies ist gleichsinnig mit der stark verminderten Zellfunktion und Lebensfähigkeit von Milchlymphozyten in Bezug auf Proliferation und Immunglobulinsynthese in vitro. Im Kolostrum hingegen sind derartige Faktoren nicht zytotoxisch gegen Lymphozyten, hemmen allerdings deren Proliferation (79).

Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, ist der Übergang vom Kolostrum zur Milch von einem starken Abfallen der Immunglobulinkonzentration gekennzeichnet. Dasselbe Phänomen ist auch beim Zellgehalt zu verzeichnen (88).

Obwohl das Vorhandensein von Zellen des Abwehrsystems im Milchdrüsensekret schon lange bekannt ist, ist dennoch über ihre Bedeutung, Funktion und Herkunft noch vieles unklar (211).

So ist von Milchmakrophagen bekannt, daß sie in ihrem Zelleib große Milchfetteinschlüsse haben und im Vergleich zu Blutmakrophagen eine geringere Phagozytoseaktivität sowie geringere bakterizide und fungizide Potenz besitzen. Dies ist offenbar durch Milchfaktoren bedingt, da neutrophile Phagozyten des Blutes nach Inkubation in zellfreiem Kolostrum ebenfalls einen Teil der Phagozytoseaktivität verlieren (119). Makrophagen der Sauenmilch können nur dann in geringem Maß phagozytieren, wenn opsonisierendes Serum zugesetzt wird (88). Beim Schaf scheint dagegen die Funktion der Milchmakrophagen nicht eingeschränkt zu sein (215).

Lymphozyten des Milchdrüsensekretes zeigen eine andere mengenmäßige Verteilung als im Blut. So ist beim Menschen von den 15 % B-Lymphozyten des Blutes die Mehrzahl mit

Tabelle 7: Immunglobulingehalt des Milchdrüsensekretes bei verschiedenen Spezies (Angaben in mg/100ml)

Spezies	<u>Kolostrum</u>			<u>Milch</u>			Literatur
	IgG	IgA (insgesamt)	IgM	IgG	IgA (insgesamt)	IgM	
Rind	IgG ₁ : 7500 IgG ₂ : 190	440	490	IgG ₁ : 35 IgG ₂ : 6	5	4	MACH und PAHUD, 1971
Schaf	10121	624	291	88,8	9,2	4,5	SMITH et al., 1975
Schwein	6180	970	320	140	300	90	BOURNE, 1973
Pferd	8000	900	400	35	80	4	PAHUD und MACH, 1972
Hund	210	1350	35	2	365	32	TIJARD 1981
Mensch	30	12000	120	10	150	1	McCLELLAND et al., 1978

einem C3b-Rezeptor für Komplement ausgestattet, während in der Milch die 34 % B-Lymphozyten ohne diesen Rezeptor sind (109). Beim Schaf konnte der unterschiedliche Anteil im Blut und Milchdrüsensekret auch für T-Lymphozyten gezeigt werden (215). Desweiteren deuten auch die Reaktionen von Blut- und Milchlymphozyten gegenüber Ovalbumin auf unterschiedliche Populationen hin (88).

In der Produktion von Lymphokinen sind Milchlymphozyten offenbar ähnlich aktiv wie die des Blutes, zumindest was die Produktion des chemotaktischen Faktors und von Immuninterferon betrifft (137).

Über die Funktion von Lymphozyten im Milchdrüsensekret ist wenig bekannt, sie können jedoch bei der Maus über den Darm in deren Blutzirkulation gelangen, dort eine Immunmodulation (Toleranz) und eine "graft versus host"-Reaktion auslösen oder Allergien vom Spättyp übertragen (Tuberkulinreaktion) (109; 137).

Auch die Aufnahme löslicher Lymphozytenprodukte (z.B. Transferfaktor) über den Darm ist wahrscheinlich. So ist es erklärbar, daß Kinder von tuberculin-positiven Müttern nach Aufnahme von Kolostrum ebenfalls eine Überempfindlichkeitsreaktion der Haut gegen Tuberculin (Spättyp) zeigen (189). Beim Tier ist bekannt, daß postvakzinelle Allergien vom Spättyp über das Kolostrum auf das Neugeborene übertragen werden (165). Dies konnte in 17 Fällen nach der Maul- und Klauenseuche(MKS)-Impfung in Bayern in den Jahren 1967/68 erfaßt werden. Zudem zeigte sich bei zwei Kälbern, die vor Kolostrumaufnahme im Intracutantest negativ reagierten, die postkolostrale Hypersensibilität gegenüber dem MKS-Antigen. Dabei spielt offenbar der Zeitpunkt, zu dem die Allergie beim Muttertier auftritt, keine große Rolle.

Auch bei der Übertragung maternaler Immunität gegenüber der Aujeszky'schen Krankheit der Schweine erfolgt offenbar

eine spezifische Sensibilisierung durch maternale Immunzellen oder Mediatoren, wenngleich WITTMANN und OHLINGER (302) in der Sauenmilch keine derartigen Faktoren fanden, die in Zusammenhang mit spontaner oder antigenabhängiger Zytotoxizität gegen mit Aujeszkyvirus infizierte Zellen stehen. Während die spontane zellvermittelte Zytotoxizität unabhängig von Kolostrum im Ferkel vorhanden ist, sind kolostrale Antikörper für die spezifische Zytotoxizität und die Neutralisierung von freierwerdenden Viren aus lysierten Zellen erforderlich.

Obwohl im Kolostrum auch T-Suppressor und T-Helferzellen, zusammen mit immunregulatorischen Mediatoren nachgewiesen werden können, ist dennoch ihre Bedeutung unklar. Möglicherweise soll eine Überreaktion des neonatalen Immunsystems auf die Vielzahl an Umweltantigenen verhindert werden (69).

Nachdem, mit Ausnahme der Fleischfresser, bei unseren Haustieren ante partum keine nennenswerte Antikörperübertragung stattfindet, müssen systemische Antikörper (IgG!) in großen Mengen gleich nach der Geburt mit dem Kolostrum über den Darm des Neugeborenen dessen Blutzirkulation erreichen. Aus diesem Grund ist IgG mengenmäßig das wichtigste kolostrale Immunglobulin bei diesen Spezies.

In der Milch dominieren dann IgA-Antikörper, mit Ausnahme des Rindes, wo offenbar die Funktion der Vermittlung lokaler Darmimmunität von IgG₁ wahrgenommen wird. Allen Spezies gemeinsam ist der Abfall aller Immunglobuline des Milchdrüsensekretes in absoluten Zahlen innerhalb kurzer Zeit mit Ausnahme von IgM beim Hund, wie aus Tabelle 7 ersichtlich ist.

Da die Immunglobuline des Kolostrums, vor allem IgG, überwiegend aus dem Serum stammen, muß man von einem Transsudat sprechen, während die Milchantikörper, mit

Ausnahme des Rindes, größtenteils lokal gebildet werden und es sich somit um ein echtes Sekret in Bezug auf die Immunglobuline handelt (211).

Wiederkäuer:

Spezifisch-humorale Bestandteile:

Die dominierende Immunglobulinklasse im Rinderkolostrum ist IgG₁ mit 71-124 mg/ml gegenüber nur 1,1-3,25 mg/ml IgG₂ (229). Prozentual ist IgG₁ mit 82 %, IgG₂ mit 3 %, IgA mit 7 % und IgM mit 8 % vertreten.

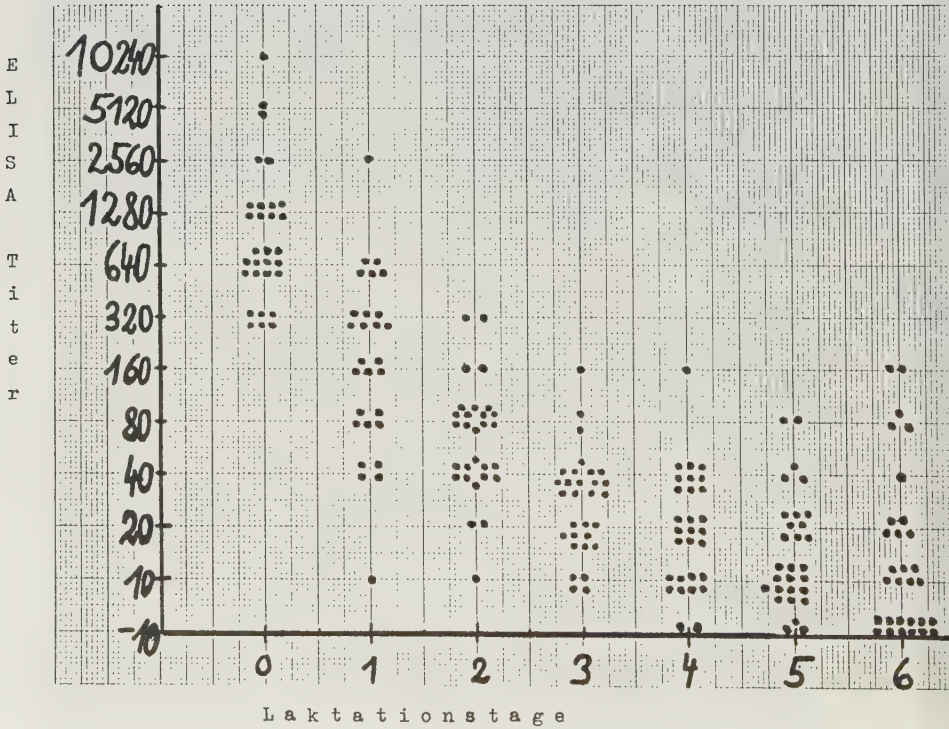
Mit ¹²⁵Jod markierten Immunglobulinen konnte gezeigt werden, daß fast das gesamte IgG₁ aus dem Serum stammt, während IgG₂ und IgA zu 50 % und IgM zu ca. zwei Dritteln aus lokaler Produktion stammen (210).

Nach einem Laktationstag ist der Antikörpergehalt schon sehr stark abgesunken, was durch Abbildung 5 am Beispiel von spezifischen Rotavirus-Antikörpern verdeutlicht werden soll. Auch bei geimpften Muttertieren (mit Rotavirus Stamm 81/36F) sinkt normalerweise der Antikörperspiegel rasch ab, so daß der Schutzeffekt des Kolostrums nur von kurzer Dauer ist. Dies könnte dadurch vermieden werden, daß eine Woche lang Ersttagskolostrum verfüttert wird (55), oder indem spezielle Impfstoffe die Ausscheidung spezifischer Antikörper verlängern und erhöhen (81).

Absolut gesehen fällt die Konzentration aller vorhandenen Immunglobulinklassen nach Abschluß der Kolostralphase innerhalb kurzer Zeit um etwa das Hundertfache ab, während die Änderungen in der prozentualen Zusammensetzung relativ gering sind: IgG₁ fällt auf 66 % zurück, während sich die Anteile von IgG₂, IgM und IgA auf 4 %, 13 % bzw. 17 % erhöhen (233).

In der Milch des Wiederkäuers stammen mehr als 80 % der

Abbildung 5: Sekretion spezifischer Rotavirusantikörper
im Milchdrüsensekret der ersten 6 Laktations-
tage bei 30 Kühen, gemessen im ELISA-Test
(HESS et al., 1982).



Zahl der Kühe: n = 30

Immunglobuline aus dem Serum, es findet also auch in der eigentlichen Laktation kaum eine lokale Immunglobulinsynthese statt (211).

Spezifische zelluläre Bestandteile:

Beim Rind sind etwa 20 % der Zellen B-Zellen (65). Beim Schaf liegt der B-Zellgehalt mit 36,3 % höher als im Serum, und es können in geringer Menge (1-2 %) auch Plasmazellen nachgewiesen werden, was beim Rind nicht der Fall ist (215).

Der Anteil der T-Zellen beträgt beim Rind 46,5 %, wie mit fluoreszinmarkiertem Helix pomatia Lektin festgestellt werden konnte (65).

Der Anteil der Lymphozyten des Schafes ist sehr unterschiedlich und schwankt bei den T-Lymphozyten, unabhängig vom Laktationsstadium, zwischen 0 und 80 % (215).

Unspezifische lösliche Faktoren:

Die große Anzahl löslicher Faktoren im Milchdrüsensekret ist am besten beim Rind untersucht worden. Auch über das Schwein finden sich noch einige Angaben, während bei den anderen Haustieren darüber noch wenig gearbeitet wurde.

In der Rindermilch wurden freie Sekretionsstücke in einer Konzentration von 8 mg/100 ml nachgewiesen, nicht jedoch im Kolostrum, wodurch die Rolle von überschüssigen Sekretionsstücken zur Stabilisierung von sIgM und sIgA verdeutlicht wird (160).

Lysozym ist in der Milch nur in geringer Konzentration von 13 µg/100 ml vorhanden und auch das Laktoferrin ist mit 2-20 mg/100 ml gegenüber der Milch des Menschen nur gering konzentriert, während die Laktoperoxidase mit 3 g/100 ml in hoher Konzentration vorkommt (234).

Immunkonglutinin und Heterohaemagglutinine fallen in ihrer Konzentration innerhalb einer Woche um ein Vielfaches ab. Konglutinin selbst konnten GUJAR und Mitarbeiter (105) nur in 2,85 % der Milchproben nachweisen.

Der Trypsin-Inhibitor-Gehalt liegt mit durchschnittlich 27,4 mg/100 ml inhibierbaren Trypsins beim Schaf in etwa so hoch wie beim Rind und fällt beim Schaf nach kurzer Zeit um den Faktor 10 ab (27).

Unspezifische zelluläre Faktoren:

Während der Anteil an polymorphkernigen Leukozyten im Kolostrum bei Rind und Schaf 4-10 mal höher ist als der der Makrophagen, kehrt sich diese Dominanz in der Milch um, wo Makrophagen bei entsprechendem Rückgang der anderen Zellarten bis zu 90 % ausmachen. Auch ein gewisser Anteil an Null-Zellen ist in der Milch wahrscheinlich, da Zellen vorhanden sind, die weder B- noch T-Zell-Charakteristika aufweisen (215).

Schwein:

Spezifische humorale Bestandteile:

Im Sauenkolostrum ist IgG₂ das wichtigste Immunglobulin, der Gesamtimmunglobulin-G-Gehalt beträgt 80 % gegenüber nur 14 % IgA und 6 % IgM (233). Dabei stammt das gesamte IgG sowie 85 % an IgM und 40 % IgA aus dem Serum (45).

Beim Übergang zur eigentlichen Milch findet eine drastische Veränderung in den Relationen statt, weil IgA mit 62 % zum dominierenden Immunglobulin wird. IgG hat dann nur noch einen Anteil von 20 % und IgM von 18 % (233). Dabei wird ein großer Teil der Milch-Immunglobuline lokal synthetisiert: IgM und IgA zu je 90 % und IgG zu 70 % (45), weshalb man die Milch beim Schwein als echtes Drüsensekret in Bezug auf die Immunglobuline bezeichnen

kann. Die Produktion sezernierter Antikörper erfolgt durch eingewanderte Plasmazellen unter dem Drüsenepithel, sie sind der dominierende Zelltyp im laktierenden Gesäuge (228).

Spezifische zelluläre Bestandteile:

Auch beim Schwein fällt der Zellgehalt vom Kolostrum zur Milch ab: Von 10^7 Zellen/ml auf 10^6 Zellen/ml. Dabei beträgt der Anteil der Lymphozyten am ersten Tag noch ein Viertel des gesamten Zellgehaltes und fällt innerhalb von 15 Tagen auf 11,2 % ab (88). Leider wurde in diesen Untersuchungen keine Differenzierung der Lymphozyten vorgenommen, obwohl die proliferative Reaktion auf Phytohaemagglutinin auf das Vorhandensein von T-Lymphozyten schließen läßt.

Unspezifische lösliche Faktoren:

Über diese Bestandteile findet sich im Schrifttum wenig. Beispielsweise wird der Gehalt an Trypsininhibitor im Kolostrum mit 2 mg/ml angegeben, entsprechend einer gehemmten Trypsinmenge von 5,7 mg und ist nach einem Tag, zusammen mit der IgG-Konzentration, schon auf ein Zehntel abgefallen (133).

PORTER (233) wies auf einen Rezeptor auf den MilCHFettkügelchen hin (Schweine-assoziiertes Mucoprotein = SWAMP), das E.coli-K88-Antigen zu binden vermag.

Unspezifische zelluläre Bestandteile:

In der gesamten Laktationszeit der Sau sind neutrophile Granulozyten der herausragende Zelltyp. Selbst im gesunden Gesäuge beträgt der Anteil am ersten Tag über 70 % und nach zwei Wochen immer noch mehr als die Hälfte. Der Anteil an Epithelzellen nimmt allerdings im Laufe der Laktation immer mehr zu. Bei einem infizierten Gesäuge

kann der Anteil an neutrophilen Zellen bis auf 100 % ansteigen (88).

Der Gehalt an Makrophagen ist am Anfang gering (1,3 %), steigt dann nach einer Woche auf ca. 15 % an, um gegen Ende der Laktation wieder abzufallen, wie EVANS und Mitarbeiter (88) mit α -Naphthylbutyrat als Marker feststellten. Während Milchmakrophagen nur schwach und nur zusammen mit opsonisierendem Serum phagozytieren, ist der Phagozytoseindex von Milchneutrophilen durchaus mit dem autologer Blutzellen vergleichbar. Eosinophile Leukozyten spielen prozentual in keiner Laktationsphase eine Rolle.

Pferd:

Auch bei der Stute findet offenbar in den letzten Wochen post partum ein Anreicherungsprozeß der Immunglobuline in der Milchdrüse statt, gleichsinnig mit einem Abfall der Gammaglobulin-Fraktion des Serums, der bis 14 Tage post partum anhalten kann. Bereits 12-15 Stunden nach Beginn des Säugens ist jedoch die Immunglobulinkonzentration im Kolostrum auf 10-20 % abgefallen (131). Bei der Entspeicherung des Stutenserums vor der Geburt bestehen große individuelle Unterschiede, im Extremfall sind bei einigen Stuten zum Geburtstermin im Serum kaum noch Gammaglobuline mehr nachweisbar (275). THEIN (275) gibt für die einzelnen Immunglobulinklassen im Stutenkolostrum folgende Werte an (Angaben in mg/100 ml): Für IgG 1500-5000, 500-2500 für IgG(T), 50-150 für IgG(B), 100-350 für IgM und 500-1500 für IgA. Wie aus Tabelle 7 ersichtlich ist, fällt die Konzentration bei IgG und IgM um etwa den Faktor 100 ab, während IgA immerhin noch ein Zehntel der kolostralen Konzentration beträgt und damit zum dominierenden Immunglobulin wird.

Fleischfresser und Mensch:

Wie aus den Angaben der Tabelle 7 zu entnehmen ist, dominiert IgA bei diesen Spezies die gesamte Säugeperiode, wenngleich auch hier ein starker Abfall vom Kolostrum zur Milch zu verzeichnen ist, besonders beim Menschen.

2.3.3. Übertragung von Abwehrmechanismen von der Mutter auf den Embryo und das Neugeborene.

2.3.3.1. Die Plazentationsverhältnisse bei den Säugetieren und beim Menschen.

Der Begriff Plazenta wurde um das 16. Jhdt. von E.Columbus geprägt und bedeutet, auf die Form der menschlichen Plazenta bezugnehmend, Mutterkuchen (38).

Die Plazenta stellt ein Organ von zeitlich begrenzter Dauer dar, das sich bei den Säugetieren zwischen dem Mutterorganismus und dem heranwachsenden Foetus befindet und dabei sowohl die Funktion der Kommunikation und des Austausches, gleichzeitig aber auch die Funktion einer Barriere wahrnimmt. Darüberhinaus ist die Plazenta auch ein Ort der Hormonsynthese. Bei den Säugetieren steht das Chorion, welches aus dem Trophoblasten hervorgeht, in unterschiedlicher Weise mit mütterlichem Gewebe in Kontakt. Bei den höheren Säugetieren geschieht dieser Kontakt hauptsächlich über Zotten, deren Oberfläche durch Mikrovilli nochmals vergrößert sein kann. In der Zeit von der Implantation des Feten bis zur Geburt unterliegt die Plazenta ständigen Veränderungen, deshalb soll bei der Beschreibung der unterschiedlichen Plazentationsverhältnisse jeweils die reife, sich in ihrer Grundstruktur nicht mehr wesentlich verändernde Plazenta gemeint sein.

Bei den Säugetieren gibt es prinzipiell zwei Wege der Immunitätsübertragung vom Muttertier auf die Nachkommen:

Diaplazentar und via Kolostrum. Eine ausschließlich kolostrale Übertragung liegt bei Pferd, Schwein, Rind und Ziege vor, während beim Schaf zusätzlich eine geringe diaplazentare Übertragung mit dazukommt. Bei Hund und Katze beträgt die diaplazentare Übertragung 5-10 %. Bei den Primaten, beim Mensch und bei den meisten Nagern liegt eine ausgeprägte diaplazentare Übertragung vor (170).

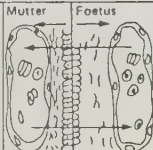
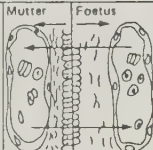
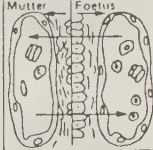
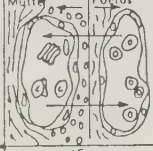
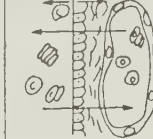
Abbildung 6 zeigt, daß mit dem Abbau von Plazentaschichten eine Zunahme der diaplazentaren Übertragung erfolgt. Die heute noch gültige Einteilung der Plazenten stammt von GROSSER (103) nach lichtmikroskopischen histologischen Befunden. Dabei bezeichnete er eine Plazentationsform, bei der alle drei fetalen und maternalen Schichten vorhanden sind, als Plazenta epithelio-chorialis (Wiederkäuer, Pferd). Die weiteren Bezeichnungen erfolgten dann jeweils nach dem Ausmaß der abgebauten Schichten.

Nachdem bei keiner bekannten Plazentationsform mütterliches Blut in direktem Kontakt mit fetalem Blut ist, entstand der Begriff der Plazentaschranke oder Plazentabarriere. Da neuere Erkenntnisse gezeigt haben, daß der Stofftransport und Syntheseleistungen neben der Barrierefunktion ein weiteres Merkmal der Plazenta darstellen, wurde der Begriff der interhämalen Membran geprägt, obwohl diese Membran mit der Einheitsmembran der Zelle nichts zu tun hat (141). Auch muß es bei dieser Barriere, zumindest bei der Plazenta haemo-chorialis und endothelio-chorialis, einen Weg für Antigene und mütterliche Antikörper geben.

a) Epithelio-choriale Plazentation (Pferd, Schwein und Rind)

Bei einer solchen Plazenta sind sowohl auf maternaler als auch auf fetaler Seite noch alle ursprünglichen Gewebsschichten vorhanden (141):

Abbildung 6: Plazentationsschemen und Immunitätsübertragung bei Säugetieren (Modifiziert nach MAYR et al., 1984)

Tierarten	Bezeichnung der Plazentation nach Grosser		Trennung von mütterlichem und fetalem Blut						Neugeborenen-Immunität
			Mutter			Placenta			
			Gefäßendothel	U-Bindgewebe	U-Epithel	Uteruslumen	Ch-Epithel	Ch-Bindgewebe	
Rind Pferd Ziege Esel Schwein	Placenta <u>epithelio-</u> chorialis		+	+	+	+	+	+	kolostrale Immunität
Schaf	Placenta <u>syndesmo-</u> chorialis		+	+	(+)	-	+	+	vorwiegend kolostrale Immunität
Katze Hund	Placenta <u>endothelio-</u> chorialis		+	-	-	-	(+)	+	kolostrale + diaplasentare Immunität
Mensch Meerschw. Kaninchen Ratte Maus	Placenta <u>haemo-mono-</u> , <u>-di-</u> , <u>-tri</u> chorialis		-	-	-	-	+	+	diaplasentare Immunität + via Dottersack

Die Trophoblastzellen des Chorionepithels mit der Basalmembran, das Bindegewebe und Kapillarendothel mit Basalmembran. An den Stellen, wo sich Kapillaren unter dem Chorion befinden, verschmelzen beide Basalmembranen.

Auf maternaler Seite besteht die Plazentabarriere entsprechend aus dem Uterusepithel mit Basalmembran, aus Bindegewebe und aus dem Kapillarendothel mit dessen Basalmembran. Bei diesem Typ der Plazentation ist folglich die Trenndistanz zwischen fetalem und maternalem Blut am größten, trotzdem kann und muß auch hier ein Gas- und Stoffaustausch stattfinden, denn die komplett geschichtete Barriere ist nicht an jeder Stelle vorhanden. Schon 1926 stellte GOLDSTEIN (99) beim Schwein fest, daß durch das Vordringen von Kapillaren ins Epithel beider Seiten der Abstand zwischen den zwei Blutströmen verringert wird. Dadurch wird der Übertritt von diffusiblen Substanzen verbessert, welcher außer von der Membrandicke (negativ korreliert) auch noch von der Konzentrationsdifferenz dieser Substanzen auf beiden Seiten und von der Austauschoberfläche abhängt (286).

Dieses Eindringen von Kapillaren konnte inzwischen elektronenmikroskopisch von SILVER und Mitarbeitern (256) bestätigt werden. Die Verzahnung der fetalen mit der maternalen Plazenta erfolgt über Mikrovilli, die beim Schwein diffus verteilt sind, beim Wiederkäuer und Pferd sich aber auf die Kotyledonen bzw. Mikrokotyledonen konzentrieren (268).

Beim Pferd liegt eine Plazenta epithelio-chorialis während der gesamten Trächtigkeitsdauer vor, denn mit Ausnahme der "endometrial cups", welche beim Eindringen von Zellen des gegenüberliegenden Choriongürtels entstehen, und zeitlich begrenzter Uterusschleimhautläsionen bleiben beide Epithelien intakt (186; 247).

Das Epithel auf maternaler Seite wird im Laufe der Trächtigkeit immer dünner und zusammen mit dem Vordringen intraepithelialer Kapillaren auf fetaler Seite und einem sehr dünnen fetalen Gefäßendothel verringert sich die Dicke der Barriere ständig bis zur Geburt. So beträgt die Dicke des Trophoblasten am 300. Trächtigkeitstag nur noch 6,0 μm , in der Nähe von Kapillaren sogar nur noch 2,5 μm , während das Uterusepithel am 300. Tag um ca. ein Drittel dünner ist - es hat dann nur noch eine "Dicke" von 3,25 μm (247). Außerdem ist das dünne fetale Kapillarendothel nicht wie auf maternaler Seite durch Kollagenfasern vom Epithel getrennt. Zwischen den Mikrokotyledonen werden die beiden Epithelien durch Drüsensekretion getrennt. Ansonsten findet sich bei der Stute zwischen den beiden Plazentahorizonten ein sehr schmaler Spalt zwischen den fetalen und maternalen Mikrovilli, der meist von elektromechanisch leitendem Material ausgefüllt wird, das eine Art Kittsubstanz darstellt (268).

In den ersten zwei Dritteln der Trächtigkeit zeigt der Trophoblast im Bereich der Mikrovilli eine intensive Pinozytoseaktivität, die danach von einer vermehrten Eigensynthese abgelöst wird (247).

Das Schwein besitzt eine Plazenta epithelio-chorialis diffusa incompleta, da die beiden nicht-vascularisierten Extremitätenenden des Fruchtsackes sich nicht an der feto-maternalen Verbindung beteiligen, sondern durch Histiotrophe vom Uterusepithel getrennt werden (93).

Eine Besonderheit stellen die beim Schwein auf der Plazentazone vorhandenen kuppelförmigen Erhebungen dar, welche BRAMBELL 1933 (47) in reguläre und irreguläre "Areolae" einteilte, wobei sich reguläre direkt gegenüber von Uterindrüsen befinden, von denen sie durch deren Sekrete getrennt sind und mit welchen sie auch in funktionellem Zusammenhang stehen (Eisenversorgung der Feten).

Die enge Verbindung durch die Mikrovilli kommt etwa ab dem 18.-20. Trächtigkeitstag zustande, während ab dem 30. Tag die Epithelien der Fruchtsackenden und des Uterus durch Histiotrophe getrennt werden (93).

Bei der ersten elektronenoptischen Untersuchung der Schweineplazenta durch DEMPSEY und Mitarbeiter (72) wurde bereits die Verzahnung durch Mikrovilli eingehend untersucht und dabei eine schwarze Bande an der Grenzlinie zwischen den beiden Epithelien als durch die sich verzahnenden Mikrovilli entstehend erkannt. Offenbar ist jedoch auch beim Schwein ein Rest von Uteruslumen vorhanden (268).

Beim Schwein wurde 1926 erstmals die Reduzierung der Plazentabarriere durch das Vordringen von Kapillaren in Richtung auf das Epithel angegeben (99). In ihrer ultrastrukturellen Arbeit über die Schweineplazenta bestätigten FRIESS und Mitarbeiter (92) dies, allerdings wiesen sie darauf hin, daß diese Kapillaren nie "intra"-epithelial verlaufen, weil die Basalmembran als trennendes Element dies verhindert. Die Kapillaren drängen an der Seite und an der Spitze der Chorionfalten vor, nicht jedoch an der Basis. Nachdem auch auf maternaler Seite die Kapillaren vordringen und auch das dortige Epithel dünner wird, reduziert sich an solchen Stellen die Plazentabarriere gemäß obiger Autoren gegen Ende der Trächtigkeit auf weniger als 2 μ m. Sie nehmen an, daß dort der Gasaustausch stattfindet, während an der Chorionbasis mit seinem hochprismatischen Epithel der Ort für die Aufnahme weniger diffusibler Substanzen ist. Ein weiterer Hinweis seien die an diesen Chorionmulden gefundenen, interzellulären Spalträume, welche sich auch im gegenüberliegenden maternalen Epithel befinden, dort aber schon früher auftreten. FRIESS und Mitarbeiter (92) bestätigten, daß die Plazenta des Schweines auch im Elektronenmikroskop

während der gesamten Trächtigkeitsdauer epithelio-chorial bleibt. Desweiteren bestätigte STEVEN (268) die Vereinigung der beiden fetalen Basalmembranen.

Auch die Rinderplazenta ist epithelio-chorial und das Uteruskryptepithel bleibt im Gegensatz zu Schaf und Ziege zellulär (37).

Die Verhältnisse bei den Mikrovilli ähneln denen der bereits beim Pferd beschriebenen, lediglich an der Spitze der maternalen Septen ist der Raum zwischen den beiden Epithelien oft durch Abbauprodukte von maternalen Zellen ausgefüllt (268). STEVEN (268) denkt, daß es sich um ein Pendant zum Haemophagus-Organ des Schafes handelt, wobei allerdings beim Rind keine freien Blutzellen auftreten. Auch beim Rind wird die Plazentabarriere durch das Vordringen von fetalen Kapillaren dünner, allerdings nicht in dem Maße wie beim Pferd und auch nur auf fetaler Seite, denn auf maternaler Seite befinden sich zwischen dem Uterusepithel in seiner vollen Dicke und den Kapillaren auch noch Fibrozytenreste und Kollagenfasern. Das maternale Epithel ist meist zellulär, streckenweise jedoch auch syncytial (256).

Zweikernige Riesenzellen des Trophoblasten schieben sich nicht zwischen Kapillaren und Epitheloberfläche (268).

Die relativ geringen Berichte über die Plazentationsverhältnisse bei der Ziege ordnen auch diese zusammen mit dem Rind in die Kategorie "epithelio-chorialis" ein (152).

b) Syndesmo-choriale Plazentation (Schaf)

Ursprünglich wurde die Plazenta des Schafes von GROSSER (103) diesem Begriff zugeordnet (zusammen mit den meisten Wiederkäuern), weil hierbei maternales Epithel nicht mehr vorhanden ist und somit Chorion in direktem Kontakt mit mütterlichem Bindegewebe steht bzw. mit dem in unter-

schiedlicher Dicke die Uteruskrypten auskleidenden Syncytium zusammentrifft. Erste Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop zeigten jedoch, daß mütterliche Epithelreste vorhanden sind und somit eine Plazenta epithelio-chorialis vorliegt (152). Zudem fand man keine Hinweise für eine Wanderung von Trophoblastzellen und man nahm an, daß das Syncytium vom mütterlichen Epithel gebildet wird. Neueste Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, daß die Syncytiumschicht ihren Ursprung doch im fetalen Trophoblasten hat und durch Wanderung der Chorion-zweikernzellen zustande kommt (305). Dabei wurde mit ³H-Thymidin gearbeitet, welches die Feten in der ersten und zweiten Trächtigkeitshälfte verabreicht bekamen. Innerhalb der ersten 18 Stunden nach der Injektion wurden nur Chorionkerne markiert. Zwischen 18 und 52 Stunden nach der Injektion nahmen die einkernigen Chorionzellen nur noch langsam etwas mehr ³H-Thymidin auf, während die zweikernigen Chorionzellen weiterhin sehr stark aufnahmen und die ersten markierten Syncytiumanteile erkennbar wurden. Falls überhaupt Kerne des maternalen Epithels überleben, so die Autoren, spielen dies quantitativ keine Rolle. Falls WOODING recht behalten sollte, würde sich die Frage stellen, wie es den fetalen Antigenen gelingt, in der immunologisch fremden mütterlichen Umgebung zu überleben.

Eine Gemeinsamkeit findet die Plazenta des Schafes mit den epithelio-chorialen Plazenten in der Verzahnung durch Mikrovilli (152). Eine weitere Besonderheit beim Schaf liegt in der Ausbildung eines Haemophagus-Organes (Zentralhaematom) in der zentral gelegenen Mulde der Kottyledonen vor (268). Etwa ab dem 56. Tag der Trächtigkeit sammelt sich mütterliches Blut zwischen der Plazenta fetalis und maternalis an, aus dem der Trophoblast ab dem 86. Tag Erythrozyten aufnimmt. Der Aufbau der Haemophaguszone geht mit einer Degeneration der Spitzen der mater-

nen Septen einher (269). Während auf fetaler Seite eine Zusammenlagerung der beiden Basalmembranen vorliegt, scheint eine wohldefinierbare Basalmembran des Syncytiums zu fehlen (141), lediglich im Interstitium von Fortsätzen des Syncytiums, welche in Richtung auf das maternale Endothel laufen, finden sich basalmembranähnliche Strukturen. Durch das Vordringen von fetalen Kapillaren wird auch beim Schaf die Plazentabarriere verringert (268).

Im Gegensatz zur Ziege ist das Uterusepithel zwischen den Plazentomen nicht syncytial, sondern zellulär (269).

c) Placenta endothelio-chorialis (Hund und Katze)

Im Gegensatz zur Zuordnung des Schafes ist die von Hund und Katze zur Placenta endothelio-chorialis unumstritten. Dem Vorhandensein von allen drei fetalen Plazentaschichten steht nur eine maternale gegenüber, weil durch die Eindringungstendenz des Trophoblasten maternales Epithel und Bindegewebe verloren gehen.

Während bei epithelio-chorialen Plazenten der Fetus über Mikrovilli mit der maternalen Plazenta verbunden ist, geschieht dies hier hauptsächlich durch den intensiven Kontakt über eine zwischen Trophoblast und maternalem Gefäßendothel liegende Schicht, der so stark ist, daß bei der Geburt mütterliches Gewebe mitgerissen wird (Deziduata!), wenngleich auch hier Mikrovilli-ähnliche Strukturen in geringem Maße vorkommen (141). Nach dem Schema von KING (141) findet sich auf maternaler Seite außer dem Kapillarendothel nur noch eine nicht-zelluläre Schicht, die möglicherweise ehemaliges maternales Endothel darstellt, obwohl sie im Laufe der Trächtigkeit ständig an Dicke zunimmt.

Typisch bei der Katze ist das Vorhandensein von Dezidua-Riesenzellen, die bei der Katze schon lichtmikroskopisch erkennbar sind (297).

WYNN und BJOERKMAN (310) nehmen an, daß die Dicke der Trennschicht zwischen lebenden Zellen verschiedenen genetischen Ursprungs von der Zahl der vorhandenen Plazenttaschichten abhängt. Bei der Plazenta haemo-chorialis setzt sie sich aus fibrinoiden und/oder nekrotischen Massen zusammen, bei der Plazenta epithelio-chorialis sind die Zellen in direkter Nachbarschaft, während bei der Plazenta endothelio-chorialis mit der beschriebenen Membran eine Zwischenstellung eingenommen wird.

Die fetale Plazenta besteht aus einem syncytialen Trophoblasten mit Resten eines Cytotrophoblasten, einschließlich Basalmembran, einer dünnen Bindegewebsschicht und einem Gefäßendothel mit Basalmembran (141; 268).

Das Syncytium bei der Katze kann zwischen sich und dem Cytotrophoblasten mikrovilliähnliche Fortsätze entsenden, während sich auf der Außenfläche unregelmäßige Vorsprünge befinden (310).

Beim Hund nehmen Deziduazellfortsätze dadurch an der Plazentabarriere teil, daß sie bis in die interstitielle Trennschicht hineinragen, während die Dezidua-Riesenzellen bei der Katze sich nur zwischen den Kapillaren befinden (268). Der fetale Cytotrophoblast hingegen nimmt nicht an der Plazentabarriere teil. Auch beim Fleischfresser kommt es zu einem Vordringen von fetalen Kapillaren, wodurch der Trophoblast stellenweise nur noch 1 µm dick ist (10).

Auch beim Fleischfresser tritt ein Haemophagus-Organ auf: Als Rand- und Zentralhaematom. An diesen Stellen werden die dortigen Zotten direkt von mütterlichem Blut umspült. Die Haematombildung dient vor allem der Eisenversorgung des Feten. Durch diese Besonderheit treten bei der Katze und auch beim Hund nebeneinander gleichzeitig verschiedene Plazentationsformen auf: Die Paraplazenta ist epithelio-chorial, bei den Haematomen, nahe der Zottenzone, kann man

von haemo-chorial sprechen, während die eigentliche Plazentazone endothelio-chorial ist (157). Insgesamt gibt es, mit Ausnahme der Riesenzellen bei der Katze, innerhalb der Fleischfresser auf ultrastruktureller Ebene keine großen Unterschiede bei der Plazentation (310).

d) Plazenta haemo-chorialis (Mensch, Primaten und Nager)

Hierbei sind sämtliche maternale Plazentaschichten abgebaut, somit umspült mütterliches, vom Endothel befreites Blut direkt fetales Gewebe. Der von MOSSMAN (198) für verschiedene Nager und Hasenartige eingeführte Begriff der Plazenta haemo-endothelialis konnte sich nicht durchsetzen, da das Elektronenmikroskop jeweils mindestens eine Schicht des Trophoblasten erhalten zeigt (85). ENDERS (85) nahm zusätzlich eine Unterteilung in haemo-monochorial, haemo-dichorial und haemo-trichorial vor, je nachdem wieviel Zelllagen des Trophoblasten vorhanden sind. Der Mensch, das Gürteltier, das Meerschweinchen und das Eichhörnchen besitzen demnach eine Plazenta haemo-monochorialis. Das Kaninchen besitzt eine Plazenta haemo-dichorialis, während Ratte, Maus und Hamster eine Plazenta haemo-trichorialis haben.

Obwohl sich beim Menschen auch noch eine Zytotrophoblastschicht an der Basis des Syncytiums befindet, zählt die menschliche Plazenta trotzdem zum haemo-monochorialen Typus, weil diese Schicht nur stellenweise vorhanden ist und nicht an der Plazentabarriere teilnimmt (268), während beim Kaninchen (haemo-dichorial) außen ein Syncytium vorliegt und innen der Trophoblast teils syncytial, teils zellulär ist und an der Barriere teilnimmt.

Bei der Plazenta haemo-trichorialis ist die äußere Lage zellulär, während die mittlere und wahrscheinlich auch die innere Schicht syncytial ist (268) und die mittlere eine

vergrößerte äußere Oberfläche besitzt (141). Mikrovilli zur Oberflächenvergrößerung findet man bei haemo-mono-chorialen Plazenten, während dies bei haemo-trichorialen Plazenten nicht der Fall ist. Hier können Makromoleküle leicht eindringen, während dies bei der mittleren Trophoblastschicht sehr erschwert ist (ROBERTSON und Mitarbeiter, 1971, zitiert bei 141).

Bei haemo-monochorialen Plazenten ist das fetale Endothel geschlossen, während es bei mehreren haemo-trichorialen Plazenten fenestriert ist. Der Trophoblast findet seine Begrenzung in einer Basalmembran ebenso wie das fetale Kapillarendothel, zwischen beiden Basalmembranen kann sich Bindegewebe unterschiedlichen Ausmaßes befinden (141).

2.3.3.2. Übertragungsmechanismen

Nachdem das Abwehrsystem des neugeborenen Säugers, wie bereits erwähnt, noch unreif ist, da die Immunsysteme bis zur vollen Ausreifung noch 8-16 Wochen benötigen und lediglich die unspezifischen Mechanismen bei der Geburt weitgehend stimulierbar sind, ist die Übertragung maternaler Abwehrstoffe so wichtig. Die Übertragung erfolgt dann prinzipiell diaplazentar und/oder via Kolostrum.

Bei der Übertragung eines spezifischen Infektionsschutzes kommt den Antikörpern nach dem gegenwärtigen Wissensstand eine zentrale Bedeutung zu. Dabei muß prinzipiell zwischen solchen, die in die Zirkulation gelangen und vor systemischen Erkrankungen schützen sowie Antikörpern, die ihre Schutzwirkung auf Schleimhäuten entfalten, unterschieden werden, wobei allerdings Verbindungen zwischen beiden Systemen bestehen (211). Beispielsweise kann die intravenöse Verabreichung von kolostralen Antikörpern bei Kälbern nur vor einer septikämischen Form einer Escherichia-coli-Erkrankung schützen (222), während nach dem Darmschluß Ferkel nur über eine kontinuierliche orale

Aufnahme antikörperhaltiger Sauenmilch vor eine E.coli-Diarrhoe bzw. einer TGE-Infektion geschützt sind (39; 206).

Übertragung beim Menschen und Nager:

Die Frage, ob auch der neugeborene Mensch Immunglobuline absorbiert, ist ebenso umstritten wie das Problem der Selektivität. Während BRAMBELL (49) davon ausgeht, daß in den ersten Lebensstunden alle Proteine gleichermaßen absorbiert werden, geben PENHALE und Mitarbeiter (233) sowie KIM und SCHMIDT (140) innerhalb der Immunglobuline ein unterschiedliches Absorptionsverhalten an: Zumindest anfänglich werden demnach IgM und IgA effektiver als IgG absorbiert. Auch die Absorptionsdauer wird unterschiedlich angegeben: Für IgG 29 Stunden, IgA bis 25 Stunden und IgM nur bis 16 Stunden (140).

Die pränatale Übertragung von Antikörpern findet beim Menschen, zumindest was Antistreptolysine und Anti-staphylolysine betrifft, vor allem in der zweiten Schwangerschaftshälfte statt. Die Serومتiter in der 16.-22. Woche sind noch wesentlich geringer als bei der Mutter, während sie in der 30.-39. Woche bei Mutter und Fetus in etwa gleich sind (285). Systemische Antikörper werden beim Menschen offenbar nur ante partum übertragen, während die Brustmilch vor allem vor lokalen enteralen Infektionen schützen soll (49).

Der Weg der Übertragung verläuft offenbar nur direkt über die Plazenta und den Nabel in den Fetus und nicht über ein Abschlucken der immunglobulinhaltigen Amnionflüssigkeit. Beim Rhesusaffen wurde modellhaft für den Menschen gezeigt, daß auch vor der Geburt keine intestinale Absorption von Makromolekülen stattfindet (214).

BALFOUR und JONES (28) gehen aufgrund ihrer Experimente davon aus, daß spezifische Rezeptoren für IgG (Fc-Region) im Syncytium des Trophoblasten beim menschlichen Foetus für eine selektive Aufnahme verantwortlich sind, ähnlich wie dies im Darm neugeborenen Ratten der Fall ist. Ein solcher Fc- γ -Rezeptor wurde von van der MEULEN und Mitarbeitern (185) nach Präparation von Plasmamembranbläschen des Syncytiotrophoblasten nachgewiesen. Die Autoren nehmen an, daß ihr Modell mit IgG-sensibilisierten Erythrozyten, welche von diesen Rezeptoren agglutiniert werden, den tatsächlichen Verhältnissen in vivo am ehesten entspricht. Interessanterweise findet eine Hemmung der Agglutination nur durch IgG von solchen Spezies statt, bei denen ebenfalls eine pränatale Antikörperübertragung stattfindet. Dagegen sind IgA und IgM nicht in der Lage, die Agglutination zu hemmen, da sie offenbar keine Affinität zum Rezeptor besitzen. Auch in jüngster Zeit konnte der Mechanismus, wie IgG den Syncytiotrophoblasten überwindet, nicht geklärt werden (142). KING (142) vermutet, daß sich zunächst diffus verteilte IgG-Rezeptoren auf der Oberfläche in beschichteten Gruben ("coated pits") konzentrieren, die sich nach Aufnahme von Meerrettichperoxidase-konjugiertem IgG zu einem Bläschen schließen, wobei einige der Bläschen mit multivesiculären Körperchen verschmelzen und somit lysosomalen Enzymen ausgesetzt sind. Die Entleerung der nicht fusionierten Bläschen über Zytotrophoblast und Basalmembran ins Bindegewebe konnte nicht direkt nachgewiesen werden, jedoch wurde markiertes IgG in Zytotrophoblast, Basalmembran und Kapillarendothel festgestellt, so daß es zumindest indirekte Beweise für diesen Weg gibt. KING (142) nimmt an, daß das Gefäßendothel ebenfalls mittels Vesikel überwunden wird, da die Kapillaren der menschlichen Plazenta vom nicht-fenestrierten Typ sind. Auch die endozytotische Fähigkeit der Hofbauer-Zellen des Stromas wurde nachgewiesen.

Bei Mäusen kann maternales Serumalbumin schon im Zytoplasma und Nukleoli von Blastomeren sowie in der Zona pellucida bei allen prä-Implantationsstadien nachgewiesen werden. Bei β - und γ -Globulinen ist dies jedoch nicht der Fall, obwohl neben Albuminen auch Globuline im Stroma von Uterus und Eileiter nahe der epithelialen Basalmembran gefunden werden (98). In vitro wurde beim Kaninchen nachgewiesen, daß Albumine und Globuline in der Lage sind, in die Blastocyste einzudringen, allerdings ist über das weitere Schicksal dieser Proteine in der Blastocyste nichts bekannt (148).

Beim Kaninchen (Dottersackübertragung) werden im Gegensatz zum Menschen neben IgG- auch IgM-Antikörper übertragen (110). Während bei dieser Spezies die Übertragung - via Dottersack - nur pränatal erfolgt, kommt es bei Ratte und Maus zu einer größtenteils postnatalen Übertragung (48; 49).

Über den Dottersack werden Proteine selektiv absorbiert, wobei die endodermalen Dottersackzellen, die von einer Basalmembran und mesenchymalen Gewebe mit Gefäßen unterlagert sind, in die proteinreiche Uterusflüssigkeit apikal eintauchen. BRAMBELL (48; 49) geht davon aus, daß sich bestimmte Proteine, die unverändert transportiert werden sollen, an Rezeptoren in den Pinozytosebläschen anheften und dadurch nach Verschmelzen mit den Lysosomen der Zelle einer Proteolyse (durch Kathepsine) entgehen. Danach würden diese geschützten Proteine mittels Exocytose in den interzellulären Raum entlassen, von wo aus sie über die Basalmembran diffundieren und übers Gefäßmesenchym und Endothel des Feten in seinen Kreislauf gelangen.

Während dabei also die Proteinselektion in der Zelle stattfinden würde, und dadurch eine Degradation von nicht benötigten Proteinen erfolgt, nimmt WILD 1976 (296) an, daß die Selektion bei der Aufnahme im apikalen Kanalsystem

der Endodermzelle erfolgt, indem "schützenswerte" Proteine (z.B. humanes IgG beim Kaninchendottersack) nach Bindung an Fc-Rezeptoren in mikropinozytotische Bläschen aufgenommen werden. Diese Vesikel sind mit einem speziellen Protein (Clathrin) ausgekleidet, sie fusionieren nicht mit den Lysosomen so wie die normalen Bläschen, wodurch bei letzteren sowohl humanes als auch bovines IgG von lysosomalen Enzymen abgebaut wird. Die mikropinozytotischen Bläschen geben ihren Inhalt basal ab. Diese Theorie wird dadurch unterstützt, daß extrazellulär kein aus den Lysosomen stammendes Kathepsin erscheint.

Nach der Geburt übernimmt der Darm bei Ratte und Maus die Absorption, die zum Teil selektiv erfolgt. Im proximalen Drittel des Dünndarmes von jungen Ratten befinden sich spezifische Rezeptoren für IgA und IgG, wobei erstere mehr apikal und letztere mehr basal im Mikrovillibereich gelegen sind. Während IgG intakt durch die Enterozyten hindurch in den Blutkreislauf gelangt, geht sIgA für ca. 2,5 Wochen eine irreversible Bindung mit dem luminalen Epithel ein und stellt somit eine lokale Schutzbarriere dar, bevor am Ende der zweiten Lebenswoche endogene IgA-Lymphoblasten und Sekretionsstücke im Kryptenepithel erscheinen (205). IgA und IgM werden dagegen im distalen Dünndarmbereich unspezifisch absorbiert, gelangen aber nicht als intakte Moleküle in den Kreislauf.

Übertragung bei den Haussäugetieren

Bis heute ist der genaue Mechanismus, wie Immunglobuline und andere Proteine beim Haustier in den ersten Lebensstunden vom Intestinum persorbiert werden und in den Kreislauf gelangen, noch unbekannt, ebenso existieren über den Mechanismus, der das Ende der Absorptionsfähigkeit des Darmes herbeiführt, lediglich Hypothesen (140).

Zumindest der Weg konnte beschrieben werden: Kolostrum-

globuline lassen sich 6-8 Stunden nach dem ersten Saugakt von Ferkeln im apikalen Teil der Darmepithelzellen durch Anfärbung nachweisen, nach 15-18 Stunden erscheinen sie im basalen Teil und anschließend auch im Inhalt der abführenden Lymphgefäße (64).

Offenbar entwickelt sich erst durch die Anwesenheit von Kolostrum ein apikales Tubuli-System, das Vakuolen mit Kolostrumprotein abschnürt, die dann durchs Cytoplasma wandern und ins Interstitium abgegeben werden (267).

Beim Wiederkäuer findet die Übertragung von Antikörpern ausschließlich über das Milchdrüsensekret statt (44; 49). Lediglich beim Schaf (Plazenta syndesmo-chorialis) scheint auch eine sehr geringe diaplazentare Immunglobulinübertragung stattzufinden (170).

Das Ende der Absorptionsfähigkeit des Darmes für intakte Proteine hängt davon ab, wann die erste Nahrung aufgenommen wird. Geschieht dies erst mit 24 oder 48 Lebensstunden, so ist auch dann noch eine Durchlässigkeit des Darmes für verschiedene Proteine gegeben, bei Aufnahme gleich nach der Geburt liegt die Grenze bei 24 Stunden (155). Prinzipiell ist beim Wiederkäuer im Gegensatz zum Schwein die Milch in immunologischer Hinsicht von untergeordneter Bedeutung, während die Aufnahme und Absorption großer Mengen von Kolostrum lebenswichtig ist.

Beim Kalb wird im Gegensatz zum Ferkel auch sekretorisches IgA in größeren Mengen bis 24 Stunden nach der Geburt via Darm in die Zirkulation aufgenommen. Dadurch entspricht das post-kolostrale Immunglobulinprofil des Kälberserums in etwa dem des Kolostrums. Nach der Hypothese von PORTER (229; 233) kann dieses zirkulierende sIgA bis zu 10 Tage lang wieder in den Digestionstrakt und andere Organe abgegeben werden. Bei Bestimmung der Immunglobulinkonzentration in der Lymphe des Ductus thoracicus stellte

sich heraus, daß die Absorption für alle Klassen in etwa gleich hoch ist (50). HUSBAND und Mitarbeiter (127) fanden außerdem, daß die maximale Konzentration von maternalem IgM und IgA im Kälberserum nach 12 Stunden schon erreicht wird, die von IgG erst nach 24 Stunden.

Schwein: Ferkel kommen normalerweise ebenfalls agammaglobulinämisch zur Welt (49; 139). PORTER (227) zeigte, daß bei neugeborenen Ferkeln noch keine Gammaglobuline vorhanden sind, lediglich eine mit Gammaglobulinen antigenverwandte Komponente konnte in einer Konzentration von weniger als 50 µg/ml nachgewiesen werden. Nach der Kolostrum-Aufnahme waren dann IgG, IgA und IgM nachweisbar, IgA sogar in höherer Konzentration als bei den Adulten.

Die Dauer der neonatalen Aufnahmefähigkeit wird unterschiedlich beurteilt: Normalerweise ist sie nach 24 Stunden schon weitgehend erschöpft. Spezifische Rotlaufantikörper können jedoch offenbar noch nach 48 Stunden in schützenden Mengen aufgenommen werden. Wenn das Kolostrum erst mit 5 Lebenstagen aufgenommen wird, reichen sie zwar nicht mehr für den Schutz aus, dennoch sind sie im Serum noch nachweisbar (291). Das Ende der Aufnahmefähigkeit selbst wird nach Aufnahme einer bestimmten Proteinmenge erreicht, wie mit Polyvinylpyrrolidon modellhaft nachgewiesen wurde (155), unter normalen Umständen jedoch nach 36-48 Stunden.

Das neugeborene Ferkel nimmt über den Darm praktisch alle angebotenen Proteine non-selektiv auf, mit Ausnahme von sIgA, das nur in äußerst geringer Konzentration im Serum erscheint (232). Es besteht sogar die Möglichkeit, neugeborene Ferkel mit Rinderkolostrum, das spezifische Rotavirusantikörper enthält, gegen eine Testinfektion zu schützen. BRIDGER und BROWN (52) verfütterten dazu 10 Tage

lang einen Kolostrumpool von 5 Kühen mit einem Anteil von 40 % an der Diätnahrung. Während nach Testinfektionen die Ferkel der Kontrollgruppe innerhalb einer Woche starben, blieben die Ferkel mit der Kolostrumdiät gesund und konnten dabei sogar eine belastbare aktive Immunität entwickeln.

Nach ca. 3-4 Wochen ist der vom Muttertier erworbene Gammaglobulingehalt im Ferkel auf ein Minimum abgesunken. Von diesem Zeitpunkt an kann die Menge der selbst produzierten Immunglobuline die der passiv erworbenen übersteigen (49).

Maternales sekretorisches IgA bildet beim Schwein, ähnlich wie bei der Ratte und möglicherweise auch anderen Säugern (205), an Dünndarmepithel gebunden eine wichtige Schutzbarriere gegen enterale Infektionen und Infektionskrankheiten (7). Im postkolostralen Ferkelserum spielt sIgA mit 5 % des gesamten Serum IgA keine Rolle, die Hauptfunktion liegt im lokalen Schutz des Darmtraktes vor Krankheitserregern, vor allem vor pathogenen E.coli-Stämmen und verschiedenen viralen Erregern (39; 231). Der Vorteil von sIgA liegt auch darin begründet, daß es über die Milch in ausreichender Menge und kontinuierlich im Darm zur Verfügung steht (Verweildauer 90 Minuten und mehr), während IgM und IgG maternalen Ursprungs im Ferkelserum aufgrund von Abbau und Ausscheidung nur kurze Zeit zur Verfügung stehen, um beispielsweise in den Kreislauf eingedrungene E.coli abzuwehren (231).

Prinzipiell ist es auch beim Pferd möglich, daß die Fohlen mit geringen, selbst erzeugten Antikörpermengen zur Welt kommen, da der Fetus auf antigene Reize mit der Bildung von IgG und IgM zu reagieren vermag (226). Nach THEIN 1983 (275) ist auch eine sehr geringe diaplazentare Übertragung denkbar, da im letzten Trächtigkeitsdrittel die Dicke der maternalen und fetalen Plazentabarriere stark abnimmt.

Jedoch wird selten der untere Grenzwert von 200 mg/100 ml an Immunglobulinen bis zur Geburt erreicht, so daß eine Kolostrumaufnahme unerläßlich ist. Die Persorption erfolgt optimal zwischen der 3.-6. Lebensstunde, längstens aber bis 24 Stunden via Fohlendarm (275). Dabei gelangt IgG und IgM ins Serum, während IgA überwiegend die innere Darmoberfläche schützen hilft. Möglicherweise spielen infektiöse Darmerkrankungen dadurch beim Fohlen keine große Rolle, da sekretorische Komponenten die IgA-Absorption verhindern und IgA über einen schleimgebundenen Schutzfilm lokal verfügbar bleibt. Die Arbeit von THEIN (275) weist darüberhinaus darauf hin, daß die Dauer des passiven Schutzes von Fall zu Fall sehr verschieden sein kann. Im Durchschnitt könne man davon ausgehen, daß dieser um die sechste Lebenswoche zu schwinden beginnt und durch die eigene aktive Immunität ersetzt wird, obwohl auch durch hohe maternale Immunität dieser Zeitraum auf einige Monate verlängert sein kann.

Beim Fleischfresser mit seiner Plazenta endothelio-chorialis stellt sich die Situation anders dar, weil hier nennenswerte Antikörpermengen schon diaplazentar in den Feten gelangen. So haben beispielsweise neugeborene Kätzchen von Müttern, die im letzten Trächtigkeitsdrittel mit Salmonella montevideo geimpft wurden, schon vor dem ersten Saugakt einen Titer von 1:200 (Muttertier perinatal: 1:3000). Nach der Aufnahme von Kolostrum stieg der Titer auf 1:1000 (106). Pränatal werden allerdings Gammaglobuline in weit geringerem Ausmaß als andere Proteine übertragen (49).

Der Fleischfresser nimmt offenbar im Gegensatz zum menschlichen Foetus Globuline über das Abschlucken von Amnionflüssigkeit via Darm auf, wofür COMLINE und Mitarbeiter (64) Anzeichen fanden.

Beim Hund kann schon der diaplazentar übertragene Schutz ausreichen, um beispielsweise neugeborene Welpen vor einer Staupeinfektion zu schützen, obwohl nur 5-10 % der Immunglobuline pränatal übertragen werden (147). Die postnatale Absorption von kolostralen Proteinen findet vor allem im Jejunum und Ileum statt, wobei sich 1-2 Stunden nach der Kolostrumaufnahme Proteine in den Darmepithelzellen nachweisen lassen und nach 3-4 Stunden in der Submukosa (91).

2.3.4. Praktische Durchführung von Muttertier-Schutzimpfungen

Aus zuvor Gesagtem geht hervor, daß die Überlebensfähigkeit des Neugeborenen entscheidend vom Abwehrstatus der Mutter abhängt. Die Natur hat entsprechende Möglichkeiten geschaffen, daß während der Trächtigkeit (diaplazentar) und postnatal (kolostral) wichtige Abwehrstoffe auf den Feten bzw. das Neugeborene übertragen werden. Auf diese Weise besteht in der Neugeborenenphase ein erworbener Schutz, bis das junge Lebewesen sich selbst ausreichend mit entsprechenden Noxen auseinandersetzen kann.

Die Infektionsmedizin nützt diese Beobachtung aus, um durch Muttertier-Impfung gezielt den passiven Schutz des Neugeborenen gegen bestimmte aktuelle Infektionskrankheiten zu erzielen.

2.3.4.1. Applikationsmethoden

Mit entscheidend für eine erfolgreiche Muttertier-Impfung ist neben der Einhaltung eines entsprechenden Impfkalenders und der richtigen Impfstoffwahl vor allem die richtige Applikationsart. Eine Immunisierung kann prinzipiell lokal (Schleimhäute) oder systemisch erfolgen, wobei lokal vor allem die orale, aber auch die intracisternale Route gewählt wird, während die systemische

Immunisierung vor allem subcutan oder intramuskulär durchgeführt wird.

Will man einen Schutz vor systemischen, zyklischen Erkrankungen des Muttertieres und Neonaten erreichen, so muß vor allem die IgG-Antikörperproduktion stimuliert werden, die dann im Neugeborenen als zirkulierende Antikörper schützen bzw. zum Fruchttod oder Abort führende Infektionskrankheiten verhindern (170). Prinzipiell erreicht man dies am besten durch die parenterale Immunisierung (233). Im Gegensatz dazu sind für lokale Infektionskrankheiten sekretorische IgA- und IgM-Antikörper entscheidend (170), die durch eine lokale Immunisierung, wobei eine parenterale Boosterung möglich ist, gebildet werden (42). Eine Ausnahme machen wiederum die Spezies mit einem Vormagensystem, da bei diesen nur IgG eine Rolle spielt und die enterale Immunisierung nicht in Frage kommt. Hierfür wären extrem hohe Antigendosen erforderlich.

Parenterale Applikation: Durch geeignete parenterale Applikation lassen sich hohe Serumantikörpertiter vor allem der IgG-Klasse im Muttertier und damit auch im Kolostrum erreichen. BOHL und SAIF (40) unternahmen Versuche mit dem Virus der übertragbaren Gastroenteritis, wie sich beim Schwein die Routenwahl auf die Art der erzeugten Antikörper auswirkt. Nach zweimaliger oraler/-intranasaler Impfung der trächtigen Sauen im letzten Trächtigkeitstrimester mit attenuiertem Virus gehörten die spezifischen Antikörper des Milchdrüsensekretes fast ausschließlich der IgG-Klasse an. Testinfizierte Ferkel waren damit nur unzureichend geschützt. Nach intramuskulärer Impfung mit virulentem Virus entstanden entweder nur IgG-Antikörper in der Milch mit schlechtem Schutzeffekt für die Ferkel. Oder es kam, vermutlich wegen hämatogener Darminfizierung, zu klinischen Erkrankungen

der Sauen, die dann hohe schützende IgA-Antikörper im Milchdrüsensekret hatten. Auch nach intramammärer Impfung, die zum Teil ins Gewebe und damit parenteral, zum Teil aber auch intracisternal vorgenommen wurde, entstanden überwiegend IgG-Antikörper.

Nachdem man erkannt hatte, daß beim Schwein eine ausgeprägte enteromammäre Verbindung besteht, und daß sich eine natürliche enterale Immunität auch parenteral boostern läßt, werden auch beim Schwein parenterale Muttertier-Schutzimpfungen gegen bakterielle und virale Darmerkrankungen durchgeführt (159; 195).

Sehr große Bedeutung hat die parenterale Applikation beim Rind (220). Mit entsprechenden Antigendosen und Antigenzubereitungen (Immunkomplexe) zusammen mit Adjuvantien können nicht nur Serumantikörper und damit Kolostrumantikörper hervorgerufen werden, sondern bei mehrmaliger Applikation ist auch eine Stimulierung des Immunsystems der Milchdrüse selbst möglich (81).

Die intramuskuläre Immunisierung ist auch in Kombination mit einer intracisternalen Impfung kombinierbar, wie SAIF und Mitarbeiter (245) bei der Herstellung eines Kolostrumpools aus fünf Kühen zeigten.

Obwohl BAGLEY und CALL (26) keine Unterschiede zwischen intramuskulärer und subcutaner Impfung fanden, scheint nach LENTSCH und BORDT (158) nach subcutaner Impfung doch ein etwas höherer Antikörpertiter zu entstehen.

Zusammenfassend hat die parenterale Vakzination ihre Berechtigung, wenn es darum geht,

1. eine enterale Immunität zu boostern,
2. dem Neonaten einen Schutz vor systemischen Erkrankungen zu bieten,

3. Erkrankungen des Muttertieres während der Trächtigkeit zu verhindern.

Die orale und intranasale Applikation ist dann indiziert, wenn es darum geht, die Neonaten vor enteralen Infektionskrankheiten zu schützen, weil dabei die für eine lokale Immunität so wichtigen sekretorischen Antikörper entstehen (1).

Bei den meisten Haustieren besitzt sIgA, aber auch sIgM für die Immunität von Schleimhäuten entscheidende Vorteile (211), nur beim Wiederkäuer wird diese Funktion von IgG-Subklassen übernommen. Beim Wiederkäuer kommt es nach enteraler Immunisierung, wie bei der Immunisierung mit dem T4-Bakteriophagen über eine Jejunumfistel gezeigt wurde, im Serum und Milchdrüsensekret zu einem deutlichen Anstieg von IgG₁ und IgG₂. Dadurch konnte nachgewiesen werden, daß diese Antikörperklasse beim Rind als sekretorische Antikörper auch zum Schutz vor enteralen Infektionen fungieren (57).

Eine Stimulierung des lokalen Immunsystems des Darmes ist zwar prinzipiell auch parenteral möglich, jedoch gelangen dabei nur geringe Antigenmengen zu den immunkompetenten Darmzellen. Bei einer direkten oralen Immunisierung müssen dagegen nur verdünnende und inaktivierende Mechanismen berücksichtigt werden (118). Allgemein kann durch die Beigabe verschiedener Substanzen eine Steigerung der immunisierenden Eigenschaften erreicht werden.

Erste Hinweise über den Wert oraler Impfungen bei den Haussäugetieren erbrachten Versuche von BOHL und Mitarbeitern (39), indem sie zeigten, daß Saugferkel nur durch einen konstant hohen spezifischen Antikörpertiter in der Milch sicher vor TGE geschützt werden können. Dies erreichten sie nur bei oraler Immunisierung mit einem virulenten Stamm. In Serum und Kolostrum entstanden zwar

niedrigere Titer als bei intramuskulärer oder intramammärer Immunisierung, in der Milch jedoch wurden IgA-Antikörper in hohen Titern über lange Zeit nachgewiesen.

Ein Vergleich der verschiedenen Impfrouten bei TGE-Vakzinierung erbrachte die geringsten Mortalitätsraten nach oraler Immunisierung. Die höchsten Mortalitätsraten ergaben sich nach intramuskulärer und intramammärer mit nachfolgender oraler Impfung (243). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten CHIDLOW und PORTER (62) bei der Immunisierung von trächtigen Sauen auf oralem Weg, die ab dem 60sten Trächtigkeitstag täglich inaktiviertes 0149-E.coli-Antigen verabreicht bekamen. Optimale IgM-Titer im Milchdrüsensekret wurden erreicht, wenn am 100sten Tag noch eine parenterale Injektion erfolgte.

Experimente mit der intramammären bzw. intracisternalen Impfung wurden schon 1969 von GENCO und TAUBMANN (97) veröffentlicht. Die Tiere der einen Gruppe wurden mit 2,4 Dinitrophenyl-konjugiertem Gammaglobulin in die vier Pfoten geimpft, die der anderen Gruppe mit mehrmaligen Injektionen ins Gewebe der Milchdrüse, jeweils kurz vor der Bedeckung und in der dritten Trächtigkeitswoche. Nur bei der zweiten Gruppe konnte sIgA im Kolostrum nachgewiesen werden.

Auch die Wiederkäuermilchdrüse ist lokal stimulierbar (81). NEWBY und BOURNE (210) zeigten, daß nach Applikation von Schweine-IgG in das trockenstehende Euter vom Rind Immunglobuline aller Klassen gebildet werden und in der Milch vier Wochen lang nachweisbar sind. Auch die Infusion des T4-Bakteriophagen in die Milchdrüse erzeugt hohe spezifische Antikörpertiter aller Klassen (57). Die intracisternale Immunisierung erscheint nur beim Rind sinnvoll, weil hier über einen genügend großen Strichkanal

Antigen eingebracht werden kann. Diese Art der Immunisierung spielt bei der Muttertier-Schutzimpfung wegen des hohen Infektionsrisikos und aus arbeitstechnischen Gründen keine Rolle (21).

Mit dieser Applikationsart wurden aber auch beim Schwein Versuche unternommen. So waren Ferkel von Sauen, die kurz vor der Geburt intracisternal mit virulentem TGE-Virus immunisiert wurden, vor Testinfektionen geschützt, wenn sie Milch von ihren Müttern aufnahmen (73). BOHL und Mitarbeiter (39) inoculierten den attenuierten TGE-Stamm HPP entweder direkt ins Milchdrüsengewebe oder bis in die Milhcisterne hinein. Die erzeugten Antikörper schützten die Ferkel zwar etwas besser als nach intramuskulärer Injektion, jedoch wurden vor allem IgG-Antikörper nachgewiesen, was möglicherweise mit der Impfstoffzusammensetzung zu tun hat. BOURNE und Mitarbeiter (46) zeigten bei intracisternaler Applikation von Ferritin in eine Drüse, daß anschließend spezifische Antikörper auch in den anderen Drüsen nachweisbar sind, ähnlich wie dies auch bei Schaf und Rind der Fall ist. Bei intracisternaler Immunisierung konnte der Anteil spezifischer IgA-Antikörper deutlich erhöht werden, wenngleich für eine längeranhaltende IgA-Produktion der Zusatz von Freund's kompletten Adjuvans erforderlich war.

Bei Immunisierungsversuchen mit hitzeinaktivierten Escherichia-coli-Vakzinen zeigte sich, daß nach Applikation ins Gewebe der Milchdrüse lediglich eine Erhöhung des spezifischen IgG-Anteils im Kolostrum zu erreichen ist (61).

Unterschiedliche Ergebnisse bei der Art der erzeugten Antikörper sind bei intramammärer Applikation offenbar davon abhängig, ob Schleimhautoberflächen der Milchdrüse mit dem Antigen in Kontakt kommen (211), was bei Injektion

ins Drüsengewebe in viel geringerem Maß der Fall ist, als bei direkter Infusion des Antigens in den Milchkanal.

Die lokale Reaktion nach intracisternaler Applikation erfolgt sehr schnell. SARWAR und Mitarbeiter (248) arbeiteten mit neun verschiedenen bakteriellen pathogenen Erregern und konnten schon 1-2 Tage nach der Applikation spezifische Agglutinine feststellen, während dies im Blut nach intramuskulärer Impfung frühestens nach einer Woche der Fall war. Die Bedeutung dieser Ergebnisse liegt wohl in der Immunisierung der Milchdrüse durch dem Säuger anhaftende Keime selbst, die von SARWAR und Mitarbeitern (248) als "diathelische Immunisierung" bezeichnet wurde.

2.3.4.2. Art der Impfstoffe und Applikationszeitpunkt:

Prinzipiell unterscheiden sich Muttertier-Vakzinen nicht von normalen Impfstoffen: Man kann sie ebenfalls in Lebendimpfstoffe und Impfstoffe aus inaktivierten Erregern oder deren Antigene unterteilen. Bei der Anwendung der verschiedenen Vakzinen ist jedoch zu beachten, daß während der Trächtigkeit ein empfindliches System "Mutter-Fetus" besteht, das durch Fehler bei Impfstoffwahl und Zeitpunkt gestört oder zerstört werden kann.

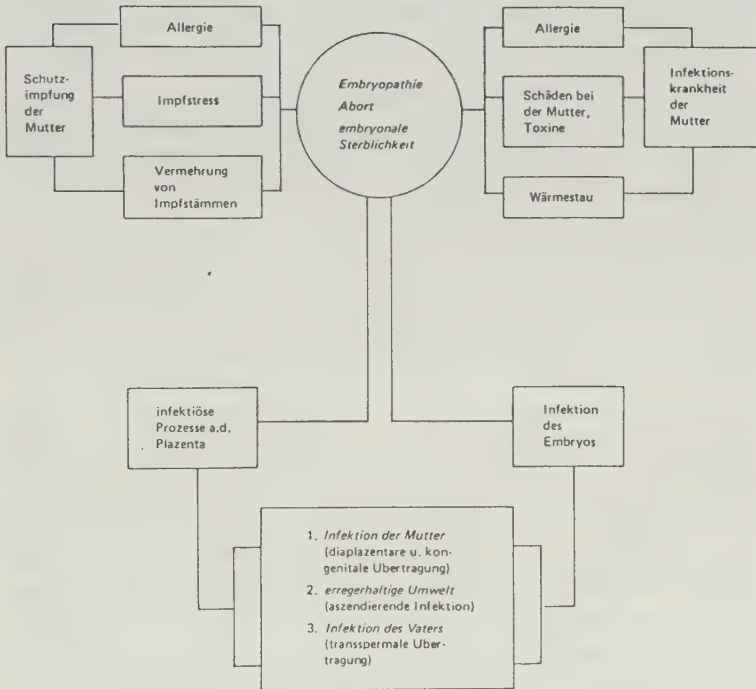
Am empfindlichsten reagieren tragende Säuger im ersten Drittel und letzten Monat der Trächtigkeit (170). Insbesondere virale Lebendimpfstoffe können vor Abschluß der Organogenese, aber auch in der Fetalentwicklung das werdende Leben schädigen. Eine Ausnahme davon bildet beispielsweise der Lebendimpfstoff gegen den Virusabort der Stuten. Bei inaktivierten Impfstoffen ist hingegen aufgrund der komplexen Zusammensetzung (Inaktivierungsmittel, Adjuvantien, Adsorbentien und andere Zusatz- und Hilfsstoffe) zu beachten, daß es infolge von Stress zur Aktivierung latenter Infektionen oder auch zur vorzeitigen

Geburt kommen kann. Abbildung 7 soll den Einfluß von Schutzimpfungen und Infektionen während der Trächtigkeit auf den Feten zeigen.

In Bezug auf Immunogenität sind Lebendimpfstoffe zwar wirkungsvoller, es bleibt jedoch die Gefahr der Erregerausscheidung und von Impferkrankungen. Bei Antigenvakzinen besteht dieses Risiko nicht, bei ihnen kann es jedoch zu postvakzinellen Allergien und Impfprovokationen kommen.

Prinzipiell müssen Muttertier-Impfungen, die einen indirekten Schutz bei Neugeborenen bewirken sollen, möglichst gegen Ende der vorausberechneten Trächtigkeit erfolgen. Im Gegensatz dazu wird man bei Krankheiten, die den Embryo bzw. den Feten gefährden, schon zu Beginn, in manchen Fällen auch schon vor der Trächtigkeit impfen.

Abbildung 7: Einfluß von Schutzimpfungen und Infektionen während der Trächtigkeit auf die Embryonalentwicklung (Aus MAYR et al., 1984)



3. Spezieller Teil

3.1. Muttertier-Schutzimpfungen beim Rind

Das neugeborene Kalb wird wie andere Säuger während und nach der Geburt einer Vielzahl von Krankheitserregern ausgesetzt. Bei den Bakterien sind dies vor allem pathogene *Escherichia coli*, Pasteurellen, Salmonellen, Schmutzkeime, Eitererreger und andere. Auf viraler Seite handelt es sich insbesondere um Rota-, Corona-, BVD-MD- und Parvoviren. Meist kommt es zu Mischinfektionen mit mehreren Erregerarten, auch mit Kryptosporidien (30).

Im Gegensatz zu anderen Tierarten beschränken sich die Muttertier-Schutzimpfungen beim Rind derzeit überwiegend auf den Schutz vor lokalen neonatalen Infektionskrankheiten des Darmes, während Impfungen gegen systemische Erkrankungen noch keine praktische Bedeutung haben. So steht die Entwicklung spezieller Muttertier-Vakzinen gegen die infektiöse bovine Rhinotracheitis, die Mucosal-Disease und die Coliseptikämie der Kälber auf inaktivierter Basis noch aus (21; 83).

Erfahrungen über Muttertier-Schutzimpfungen gegen systemische Erkrankungen des Muttertieres (direkter Schutz des Feten) bzw. des Neugeborenen (indirekter Schutz) liegen bisher kaum vor (21). Dennoch können auch außerhalb oder während der Trächtigkeit durchgeführte prophylaktische Impfungen gegen die Brucellose, Salmonellose, Enzootische Bronchopneumonie, Maul- und Klauenseuche, die BVD-MD-Erkrankung, die Stomatitis papulosa, die infektiöse bovine Rhinotracheitis und gegen bestimmte Clostridien Krankheiten sowohl in utero vor Abort und Mißbildung, als auch nach der Geburt dem Kalb einen Schutz verleihen (170).

Die Anwendung von zugelassenen inaktivierten Aujeszky-Vakzinen beim Rind hält WITTMANN (300) aufgrund patho-

genetischer Mechanismen jedoch trotz hoher Antikörpergehalte für unwirksam.

Dagegen berichten ANDRESEN und Mitarbeiter (11) über positive Erfahrungen beim Einsatz von Vacobovin^R (inaktiviert in Öladjuvans) als Muttertier-Vakzine gegen die infektiöse bovine Rhinotracheitis. In den betreffenden Betrieben kam es vor der Impfung zu Durchfällen und Störungen des Allgemeinbefindens in der zweiten Lebenswoche mit hohen Verlusten. Nach einmaliger Impfung der Mütter erkrankten die Kälber noch mittelschwer, die von zweimal vakzinieren Müttern nur noch leicht im Vergleich zu Kälbern ungeimpfter Mütter, die schwer erkrankten. Die einmalige Impfung erfolgte durchschnittlich 51 Tage ante partum, während die zweimalige Impfung im Abstand von 10 Tagen letztmals 11 Tage vor der Geburt stattfand. Die in derselben Arbeit bei einigen Tieren durchgeführten Impfungen mit einer BVD-MD-Vakzine der Firma Vemie/Kempen 14 Tage ante partum hatten dagegen kaum einen Einfluß auf die Höhe der maternalen Serumantikörper und keinen Einfluß auf den Krankheitsverlauf der Kälber.

Muttertier-Schutzimpfungen gegen lokale Infektionskrankheiten des Darmes bei neugeborenen Kälbern werden schon seit längerer Zeit erfolgreich durchgeführt. Da früher über virale Erreger kaum etwas bekannt war, Escherichia coli jedoch als Verursacher von Kälberdiarrhoen angesehen wurde, impfte man zuerst mit stallspezifischen Escherichia-coli-Vakzinen.

3.1.1. Escherichia coli-Infektionen

Erste Versuche mit hitzeinaktivierten Vakzinen, gewonnen aus Kot von Durchfallkälbern, waren noch erfolglos (253). Dagegen berichten GAY und Mitarbeiter (96) sowie MYERS und Mitarbeiter (201) von positiven Ergebnissen mit solchen homologen Vakzinen. In einem großen Feldversuch wurde aus

sechs im Versuchsgebiet vorkommenden pathogenen *Escherichia coli*-Stämmen eine formalininaktivierte Vakzine hergestellt und zweimal subcutan appliziert, wodurch die Todesfälle signifikant reduziert werden konnten (202). Der Nachteil bei diesen stall- bzw. herdenspezifischen Impfstoffen liegt darin, daß praktisch nur vor homologen Infektionen ein Schutz entwickelt wird.

Große Fortschritte wurden erst mit dem Einsatz serotyp-übergreifender K99-Vakzinen möglich. Erste Impfversuche mit gereinigtem K99-Antigen wurden von CONTREPOIS und Mitarbeitern (67) unternommen. Der Impfstoff, der Freund's inkomplettes Adjuvans enthielt, wurde 45 und 15 Tage vor der Geburt appliziert. Obgleich es sich um eine geringe Anzahl von Versuchstieren handelte und nur mit einem homologen Stamm (B 41) testinfiziert wurde, zeigte sich dennoch der gute Schutzeffekt.

In einem Vergleich zwischen gereinigtem K99-Antigen (Dosis 10 mg in 10 ml Lösung) mit formalininaktivierten Ganzzellbakterinen, die ebenfalls K99-Antigen enthielten und einer Bakterienvakzine aus sechs verschiedenen *E.coli*-Stämmen zeigte sich, daß letztere die Kälber vor einer Testinfektion, die 12-14 Stunden nach der Geburt mit 10^{11} -Zellen des Stammes B 44 auf oralem Weg erfolgte, im Gegensatz zur K99 und zur homologen inaktivierten Vakzine kaum vor Tod oder Diarrhoe zu schützen vermag. Darüberhinaus wurde gezeigt, daß kolostrale Antikörpertiter von mehr als 1:1000 die Kälber sicher schützen, und daß Antikörper gegen Kapselantigene und O-Antigene keinen Schutz bieten, zumindest nicht bei den in dieser Arbeit aufgetretenen Titern (4). Ferner zeigten ACRES und Mitarbeiter (5) bei einer K99 enthaltenden formalininaktivierten Ganzzellbakterine, daß auch schon ein Titer von 1:128 und möglicherweise noch weniger, vor schwerer Diarrhoe nach Infektion mit 5-7 mal 10^{11} lebenden Zellen eines hetero-

logen Stammes schützt, daß aber keine Korrelation zwischen den kolostralen Titern und vorübergehenden milden Durchfällen besteht. Der höchste anti-K99-Titer, bis zu 1:4096, konnte erreicht werden, wenn die zweite Impfung, die 20 Tage nach der ersten Vakzinierung erfolgte, 7-40 Tage vor der Geburt stattfand. Die Verdünnung der Vakzine bis 1:125 hatte keinen signifikanten Einfluß auf den Antikörpertiter in Serum und Kolostrum, weil wahrscheinlich selbst bei dieser Verdünnung noch genügend K99-Antigen vorhanden war. Daraus wird gefolgert, daß eine höhere Antigendosis als das Optimum keine stärkere Immunantwort zur Folge hat (158). Geringe Unterdosierungen des Antigens können jedoch Unzulänglichkeiten der K99-Vakzinen gegenüber multivalenten Ganzzellbakterien sowohl bei experimenteller Testinfizierung, als auch im Feldversuch zur Folge haben (203).

Offenbar schützt auch eine Vakzine aus K99-Rohextrakt, die 5 und 2 Wochen vor der Geburt subcutan appliziert wird, die Kälber vor einer heterologen Testinfektion von durchschnittlich $1,6 \text{ mal } 10^{11}$ -Keimen des B 41-Stammes, was die Todesfälle und Diarrhoen betrifft, wobei der Schutzeffekt eindeutig auf kolostrale K99-Antikörper zurückgeführt werden konnte (208).

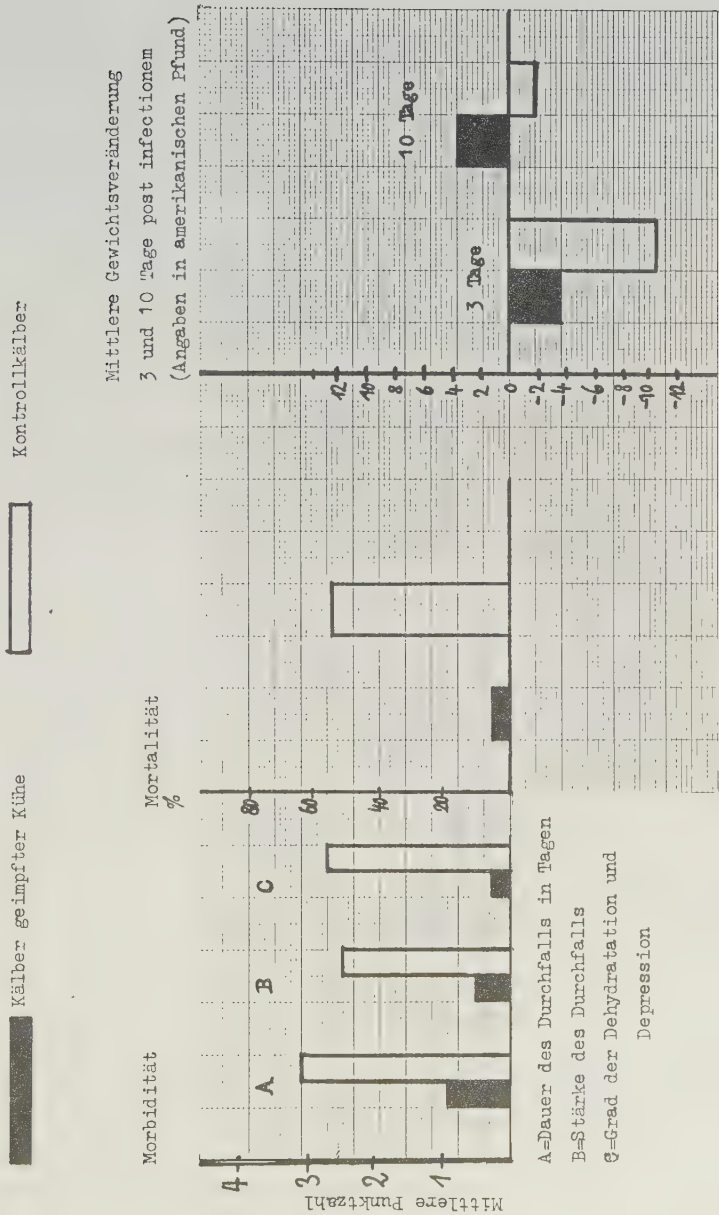
Eine in den USA erhältliche K99-Vakzine, durch genetic engineering aus einem K99⁻- und K99⁺-B 41-Stamm hergestellt, hat die Vorzüge des apathogenen K99⁻-Stammes, die Maskierung der Pili des B 41-Stammes durch Einkapselung zu verhindern, keine Enterotoxine zu produzieren, wenig somatische Antigene zu besitzen und trotzdem aus dem pathogenen Stamm B 41 genügend K99-Antigen zu besitzen. Selbst mit der halben antigenen K99-Dosis kommt es nach Testinfektionen der Kälber zu keiner Mortalität und nur zu geringer Morbidität (158).

Von Bedeutung beim Einsatz von Pilusvakzinen ist auch die Zusammensetzung des Impfstoffes: Bei Verwendung von Saponin und Aluminiumhydroxid als Adjuvantien war der Antikörpertiter in der Milch zwölfmal höher als bei der Kontrollgruppe, während der Titer bei Verwendung einer Vakzine ohne Adjuvantien nur achtmal höher war (23).

Nachdem auch beim Kalb offenbar noch andere Pilustypen bei enterotoxischen Stämmen vorkommen, wurden in jüngster Zeit Vakzinen mit inaktivierten *Escherichia coli* getestet, die neben den Kapselantigenen K28, K30, K35 und K85 die Pilusantigene K99, F41 und Typ 1 enthielten, nachdem auch das Typ 1-Pilus, das zusammen mit K99 bei den meisten pathogenen Stämmen vorkommt, eindeutig als Virulenzfaktor identifiziert werden konnte. Die mit der Phasencloning-Methode hergestellte Vakzine wurde 6-9 Wochen und ein zweites Mal 4 Wochen vor der Geburt angewandt (130). Die Ergebnisse nach Testinfektion der Kälber mit 5 mal 10^{11} Zellen des Stammes B 44 nach der Kolostrumgabe zeigt Abbildung 8. Nach der Testinfizierung wurden die Kälber 10 Tage lang beobachtet und die klinischen Symptome nach einem Punkteschema bewertet. Bei Tieren von geimpften Müttern dauerte der Durchfall nur durchschnittlich 1,3 gegenüber 3,2 Tagen und war bei den 81 % mit klinischen Symptomen nur mild. Eine Dehydratation zeigte sich nur bei 3 von 21 Tieren gegenüber 19 in der Gruppe, die von nicht geimpften Müttern stammte. Die Mortalitätsraten lagen bei 4,84 bzw. 55 %. Die Gewichtskontrollen wurden 3 und 10 Tage nach der Testinfektion durchgeführt, in der Kontrollgruppe war auch nach 10 Tagen der Gewichtsverlust noch nicht ausgeglichen.

Die Muttertier-Schutzimpfung gegen enterotoxische *Escherichia coli* wird heute mit Vakzinen aus inaktivierten Erregern, Bakterinen oder gereinigten Pili durchgeführt und muß zweimal, nämlich 6-4 und 2-1 Wochen vor dem

Abbildung 8: Einfluß einer Mütter-tier-Schutzimpfung mit *Escherichia coli* auf die Kälbermortalität (Aus JAYAPPA et al., 1984)



errechneten Geburtstermin stattfinden, die zweite Impfung also möglichst kurz vor der Geburt (5; 175). Die orale Immunisierung müßte täglich über 14 Tage mit sehr hohen Antigendosen oder in einer Form erfolgen, die das Vormagensystem umgeht und würde zwischen der 4. und 2. Woche ante partum angewandt. Eine solche Vakzine befindet sich derzeit noch im Entwicklungsstadium (170).

Die Muttertier-Impfung kann auch durch die orale Impfung der Kälber ergänzt werden, da offenbar die passive lokale Immunität nicht die Ausbildung einer lokalen aktiven Immunität unterdrückt (29). Die Kälber erhalten dabei 10 Tage lang täglich 10^{10} hitzeinaktivierte pathogene homologe *Escherichia coli*-Keime über die Milch verabreicht. Allerdings ist die Schluckimpfung nach Serotypänderung wirkungslos, das heißt, es muß eine laufende Serotypüberwachung erfolgen.

3.1.2. Salmonella-Infektionen

Die parenterale Impfung mit *Salmonella dublin*- und *S.typhimurium*-Vakzine auf inaktivierter Basis, die in 14-tägigem Abstand zwischen dem 6. und 8. Trächtigkeitsmonat zu erfolgen hat, ist nur von begrenzter Wirksamkeit. Orale *Salmonella*-Vakzinen auf inaktivierter und vermehrungsfähiger Basis sind derzeit noch in der Entwicklung (170).

3.1.3. Rotavirus-Infektionen

Erste Impfversuche, bei denen sich eine reduzierte Diarrhoehäufigkeit bei den Kälbern ergab, machten MEBUS und Mitarbeiter (182) mit einer inaktivierten Vakzine. Weitere Impfversuche, bei denen auch der Antikörpergehalt im Milchdrüsensekret bestimmt wurde, erfolgten durch SNODGRASS und Mitarbeiter (264). Sie verwendeten eine inaktivierte Vakzine aus bovinem embryonalen Nierenzell-

gewebe mit Freund's inkompletten Adjuvans, die sie zwei Wochen vor dem Decken sowie 2-3 Monate vor der Geburt intramuskulär verabreichten. Obwohl selbst 28 Tage post partum in der Milch von geimpften Tieren noch ein Titer von 1:320 vorzufinden war, den WOODS und Mitarbeiter (303) als schützend erachten, ergab sich lediglich eine Verlängerung der Inkubationszeit und der Patenzperiode, wenn Kälber am 7. Lebenstag testinfiziert wurden. Der Grund liegt möglicherweise darin, daß eine sehr große Menge an Testinfektionsdosis verwendet wurde und/oder noch andere infektiöse Agenzien mitbeteiligt waren. Die Antikörperaktivität lag vornehmlich in der IgG₁-Klasse.

Die Ausscheidung von großen Mengen an Rotavirusantikörpern über das Kolostrum läßt sich optimal über den 21. Tag hinaus verlängern, wenn Immunkomplexe aus Antigen (bovines Rotavirus adaptiert an Aubek-Zelllinie) und spezifischen Antikörpern, zusammen mit Adjuvantien (Öl-in-Wasser-Emulsion, hochgereinigtes Saponin), verwendet werden. In einem groß angelegten Feldversuch mit 119 Kühen und Färsen konnten die hohen spezifischen Antikörper, die der IgG₁-Klasse angehörten, am 21. Laktationstag von 23-44 gegenüber nur durchschnittlich 5,3 in der Kontrollgruppe erreicht werden, wobei sich auch Aluminiumhydroxid als Adjuvans geeignet erwies (116).

Die Muttertier-Schutzimpfung gegen Rotaviren allein wird nicht empfohlen, sie sollte zumindest mit der Impfung gegen Escherichia coli kombiniert werden und hätte wie diese zweimal zwischen 6 und 4 Wochen sowie 2-1 Woche vor der Geburt zu erfolgen (175).

3.1.4. Muttertier-Schutzimpfung mit Kombinationsvakzinen

Da das Kalb ab der Geburt faktisch gleichzeitig mit den verschiedenartigsten Erregern konfrontiert wird, sollte die Milch über längere Zeit Antikörper gegen verschieden-

artige Erreger enthalten. Daß eine mindest 14-tägige Versorgung des neugeborenen Kalbes ausschließlich mit Muttermilch nötig ist, darauf deuten die Arbeiten von KUNZ (149) und WIEDA (295) hin. KUNZ testete in 5 Problem-betrieben eine Rota/Corona-Lebendvakzine (Scourvax II^R), die er 6-8 Wochen und circa 3 Wochen ante partum bei den Muttertieren applizierte. Obwohl die Arbeit fast ausschließlich von den klinischen Ergebnissen ausgeht und der Autor andere positive Einflüsse neben der Immunisierung nicht auszuschließen vermag, zeigte sich dennoch eine deutliche Reduzierung der Durchfallserkrankungen sowie zum Teil auch der Todesfälle. Die Durchfälle waren milder und traten durchschnittlich später auf, nämlich erst am achten Tag (149). Über noch bessere Ergebnisse beim Einsatz mit Scourvax II^R berichtet HOFMANN (120), weil offenbar im Gegensatz zu KUNZ (149) zusätzlich noch eine intensive Hygiene und Bestandsbetreuung durchgeführt wurde.

Im Widerspruch dazu stehen die Ergebnisse von MYERS und SNODGRASS (204) und von SAIF und Mitarbeitern (246), die mit einer solchen Vakzine keine erfolgversprechende Erhöhung der Antikörper im Milchdrüsensekret fanden.

Möglicherweise wirkt sich die passive lokale Immunität gegenüber Rota- und Coronaviren auch dahingehend aus, daß den sicherlich in den Betrieben auch vorhandenen pathogenen E.coli-Stämmen Rota/Coronaviren als Infektionspartner fehlen. Dadurch entstehen keine Mischinfektionen, wodurch es nicht zu den schweren Diarrhoen kommt.

Trotzdem sollten die Vakzinen auf alle Fälle auch E.coli-Komponenten enthalten, zumal eine orale aktive Immunisierung neugeborener Kälber aus technischen Gründen nur mit stallspezifischen E.coli-Vakzinen möglich ist (82).

In einem Feldversuch in zwei Milchbetrieben und zwei Mutterkuhhaltungen zeigte sich beim Einsatz einer kombi-

nierten Rota/K99⁺-Vakzine, daß die Morbidität von 46-60 % vor der Impfung auf 15,4-20 % nach der Impfung gesenkt werden konnte. Von 144 Kälbern geimpfter Kühe verendete nur ein lebensschwaches Kalb, in der Placebogruppe starb eines von 26 Kälbern, während 50 % erkrankten. In dem Betrieb, in dem die Kälber nur 5 statt 14 oder mehr Tage Muttermilch erhielten, reduzierte sich die Durchfallhäufigkeit ebenfalls, es konnte jedoch ab dem sechsten Tag Rotavirus im Kot nachgewiesen werden. Daß bei Kälbern nicht-geimpfter Tiere keine Rotaviren und pathogene E.coli nachweisbar waren, lag vermutlich daran, daß die Impfung der anderen Muttertiere eine Keimanreicherung und damit das Angehen einer Infektion verhinderte (82). Die Impfung wurde beim Trockenstellen und kurz nach der Geburt durchgeführt. Der Impfstoff enthielt als Immunkomplex das schon in früheren Versuchen verwendete Rotavirusisolat V 1005/78 zusammen mit äquivalenter Menge von Rotavirusantikörpern sowie K99-Antigen einschließlich Adjuvantien.

In zwei großangelegten Feldversuchen wurde in den Jahren 1982/83 und 1983/84 eine weiterentwickelte Vakzine eingesetzt. Während die Vakzine im ersten Versuchszeitraum bovines Rotavirus (Stamm München V 1005/78), bovines Parvovirus (Stamm Haden) und K99-Pilusantigen enthielt, besaß die zweite Vakzine auch noch zusätzlich bovines Rotavirus, Stamm Holland, und bovines Coronavirus, Stamm 800 ("Muttertier-Vaccine Behring^R"), jeweils in inaktivierter Form und mit Aluminiumhydroxid sowie Saponin als Adjuvantien. In der Regel erfolgte die Immunisierung 6-8 Wochen sowie 1-2 Wochen ante partum. Die Auswertung erfolgte insgesamt bei 4161 Kälbern aus 209 Betrieben. Tabelle 8 verdeutlicht den Rückgang von Morbidität und Mortalität bei den Impf-Betrieben. Vor Beginn der Versuche lag die Verlustrate bei durchschnittlich 19,3 %, die Quote der von den Betriebsleitern angegebenen und im Nachhinein erfaßten Durchfallserkrankungen bei 83,3 %. Die Zahlen

nach Einsatz der Vakzine I betrugen 2,3 % respektive 22,4 %, wobei die letzte Zahl auch die leichten Durchfälle beinhaltet. Nach Einsatz der Vakzine II lag die Verlustrate bei 2,1 % und die Morbiditätsquote bei 26,7 %. Schwere Durchfälle traten bei der Vakzine I nur noch bei 9,4 und bei Vakzine II bei 9,5 auf (295).

Noch deutlicher fielen die Ergebnisse bei Anwendung der Vakzine II in der Mutterkuhhaltung aus: Es erkrankten nur noch 21,5 gegenüber 93 und Totalverluste traten überhaupt nicht mehr auf. Die Versuche zeigten, daß die Kälber mindestens 14 Tage lang Muttermilch erhalten müssen und daß bei Betrieben, die sowohl beim Versuch I als auch II teilnahmen, die Zahl der Todesfälle und der schweren Diarrhoen viel stärker zurückging als die Zahl der leichten Diarrhoen. Falls Erkrankungen auftraten, schienen diese später zu beginnen als ohne die Muttertier-Schutzimpfung (295).

Bezieht man den Versuchszeitraum 1981/82 mit ein, so wurden in Baden-Württemberg, Bayern und Norddeutschland insgesamt ca. 4600 Kälber von mit "Muttertier-Vaccine Behring^R" geimpften Kühen geboren. Dabei erniedrigte sich die Morbiditätsquote von 50 %-70 % auf 8 %-26 %, die Verlustrate von 7 %-40 % auf ca. 2 % (Produktinformation der Behringwerke AG). Die Verträglichkeit war gut und es kam zu keinen Verlusten.

Die Impfung mit Kombinationsvakzinen sollte wiederum 6-4 Wochen ante partum erstmals und nochmals 2-1 Woche bzw. möglichst kurz vor der Geburt erfolgen (175), wie aus Tabelle 9 ersichtlich ist. Aus betriebstechnischen Gründen wäre es günstig, die erste Impfung zum Zeitpunkt des Trockenstellens durchzuführen.

Tabelle 8: Häufigkeit von Morbidität und Mortalität in 209 Betrieben in den Jahren 1982/83 und 83/84
jeweils vor und nach Einsatz der Muttertier -Vakzinen (Aus BACHMANN et al., 1985)

	<u>Zahl der Betriebe (n=209)</u>		<u>Prozentsatz der Betriebe</u>	
	vorher	nachher	vorher	nachher
<u>Morbidität (in %)</u>				
0	0	87	-	41,63
1-25	6	74	2,87	35,41
26-50	31	26	14,83	12,44
51-75	33	12	15,79	5,74
76-100	139	10	66,51	4,78
<u>Mortalität (in %)</u>				
0	24	190	11,48	90,91
1-10	79	9	37,80	4,31
11-20	44	5	21,05	2,39
21-30	25	4	11,96	1,91
31-40	6	-	2,87	-
41-50	13	-	6,22	-
51-60	3	-	1,44	-
61-70	6	1	2,87	0,48
71-80	4	-	1,91	-
81-90	2	-	0,96	-
91-100	3	-	1,44	-

Tabelle 9: Muttertier-Schutzimpfungen beim Rind
(Modifiziert nach MAYR et al., 1984)

gegen	Art des Impfstoffes	Applikation		Bemerkungen
		Art	Modus	
E.coli-Krankheiten	Stallspezifische oder polyvalente Vaccinen aus inakt. Erregern	parenteral	1. Impfung: zwischen 6.-4. Woche vor dem Werfen 2. Impfung: 2 Wochen vor dem Werfen	übliche Methode
		oral	10-14malige, tägliche Impfung zwischen 4. und 2. Woche vor dem Werfen	in der Entwicklung
Rotavirus-Diarrhöen	Lebendimpfstoff	oral	2-malige Impfung 5 und 2 Wochen vor dem Werfen	praxisreif
		parenteral	2-malige Impfung 5 und 2 Wochen vor dem Werfen	praxisreif
	Impfstoff aus Immunkomplexen und Adjuvantien	parenteral	1. Immunisierung: 2-5 Wochen ante partum 2. Immunisierung: um den Geburtstermin	in der Entwicklung
Salmonellose	Impfstoffe aus inaktivierten S.dublin-, S.typhi-murium-Keimen	parenteral	2mal im Abstand von 14 Tagen zwischen 6. und 8. Monat der Trächtigkeit	begrenzte Wirkung
		oral	Mehrmalige Applikation (i.d.R. 10-14mal) in täglichem Abstand im 7.-8. Monat der Trächtigkeit	in der Entwicklung
	Lebendimpfstoffe	oral	2-malige Applikation (Abstand 14 Tage) im 7.-8. Monat der Trächtigkeit	in der Entwicklung
Durch Mischinfektionen bedingte Diarrhoen	Kombinationsvaccinen aus inaktivierten Rota-, Corona- und Parvoviren sowie K99-Pilusantigenen und Adjuvantien	parenteral	1. Impfung: zwischen 6 und 8 Wochen vor dem Werfen 2. Impfung: zwischen 1 und 2 Wochen vor dem Werfen	praxisreif (Muttertier- Vaccine ^R , Behring)

3.2. Muttertier-Schutzimpfung beim kleinen Wiederkäuer

Muttertier-Schutzimpfungen gewinnen zunehmend auch beim kleinen Wiederkäuer an Bedeutung, vor allem bei intensiven Haltungsformen. Dabei können die infektiös bedingten Aufzuchtverluste mehr als 50 % betragen, wobei die Infektionen des Intestinaltraktes an der Spitze stehen (44). Es kann zwar nicht gegen alle während der Trächtigkeit und beim neugeborenen Lamm vorkommenden Infektionen die Muttertier-Impfung vorgenommen werden, jedoch stehen für einige verlustreiche Krankheiten gute Impfstoffe zur Verfügung.

3.2.1. Chlamydien-Infektionen

Der Chlamydienabort wird durch *Chlamydia psittaci* Typ 1 verursacht und kann bei intensiver Schafhaltung hohe Verluste fordern. Es kommt vor allem in der zweiten Trächtigkeitshälfte zum Abortieren von toten, mumifizierten oder lebensschwachen Früchten. Während in frisch infizierten Herden 1/3 der Tiere verlammen können, sind es in enzootisch verseuchten Herden nur noch etwa 5 % (170).

McEWEN und FOGGIE (179) berichten über Versuche mit einer Öl-Adjuvans formalininaktivierten Vakzine, die schon vor der ersten Trächtigkeit appliziert wurde. Die komplementbindenden und neutralisierenden Antikörper konnten über mindestens drei Jahre nachgewiesen werden. 17 Monate nach der Impfung fand während der Trächtigkeit eine Testinoculation statt. Während in der Kontrollgruppe 75 % einen Chlamydienabort erlitten, waren es in den geimpften Gruppen bei Verwendung einer Dottersackvakzine nur 5 % bzw. 15,8 % bei Einsatz einer Eihautvakzine. Unter Feldbedingungen erstreckt sich der Schutz offenbar mindestens bis auf die dritte Saison.

Das jahrelange Persistieren komplementbindender Antikörper wird allerdings von MITSCHERLICH (187) als großer Nachteil angesehen, da dadurch nicht mehr zwischen natürlichen und künstlichen Infektionen unterschieden werden kann und somit eine Herdenbekämpfung sehr erschwert wird. Dieser Nachteil kann bei Verwendung einer Lebendvakzine des Stammes P, der im Dottersack 6 Tage alter Hühnerembryonen passiert wurde, umgangen werden. Bei der subcutanen Verimpfung der 64. Passage erreichten die neutralisierenden Antikörper schon nach dreieinhalb Monaten ihren Höhepunkt und fielen danach rasch wieder ab, während komplementbindende Antikörper überhaupt nicht auftraten. Die Effizienz dieser Vakzine konnte in 4 Beständen mit Zubereitungen verschiedener Passagestufen nachgewiesen werden, es kam praktisch zu keinem Verlammen mehr, wenn bereits einen Monat vor dem Decken geimpft wurde (187). Obwohl mit einer inaktivierten Vakzine der enzootische Abort in Großbritannien lange unter Kontrolle gehalten werden konnte, verlor diese Vakzine schließlich dennoch ihre Wirksamkeit, weil sie nach einigen Jahren nur noch vor homologen Stämmen schützte.

RODOLAKIS und BERNARD (237) berichten deshalb über den Einsatz einer neuen, avirulenten Lebendvakzine. Sie enthält eine temperaturempfindliche Mutante (1B), die nach der Behandlung des virulenten Stammes *Chlamydia psittaci* AB7 mit Nitrosoguanidin entstand. Bei Versuchen mit trächtigen Mäusen zeigte sich, daß die 1B-Mutante auch vor der Infektion mit einem heterologen Stamm (S 26/3) schützen kann.

MAYR und Mitarbeiter (170) empfehlen bei gefährdeten Herden den Einsatz einer inaktivierten Vakzine, die spätestens 8 Wochen vor dem Decktermin verabreicht werden muß. Nur bei plötzlich auftretender Gefahr wird eine Muttertier-Schutzimpfung im engeren Sinne durchgeführt,

die allerdings nicht im letzten Trächtigkeitsdrittel erfolgen darf und bei der die Gefahr einer Impfprovokation besteht, wie aus Tabelle 10 hervorgeht.

3.2.2. Border Disease

Bei dieser, durch den Erreger der bovinen Virusdiarrhoe verursachten Erkrankung kommt es bei Neueinschleppung zum Verlammen in der ersten Trächtigkeitshälfte bis zu einer Höhe von 50 %, später geht die Rate auf 15 %-20 % zurück. Ausgetragene Lämmer sind dagegen oft lebensschwach (170). Systemische Antikörper der Mutter können eine Infektion der Frucht verhindern.

In den USA wird der Einsatz einer kommerziellen modifizierten BVD-Lebendvakzine, die aus einer Schweinezellkultur hergestellt wird, empfohlen. In einer Untersuchung von GROVERMAN und SALSBURY (104) zeigte sich die Effizienz und Sicherheit dieser Vakzine, wenngleich keine Testinfektionen vorgenommen wurden und die Vakzine nur gegen Ende der Trächtigkeit erprobt wurde. Das Impfvirus wird offenbar nicht diaplazentar übertragen. Alle Lämmer waren vor dem Saugen seronegativ. Ebenso negativ blieben Kontrolltiere in der Herde, das heißt, das Impfvirus vermag offenbar nicht, andere Tiere zu infizieren. Die praktische Anwendung der Vakzine wird von den Autoren aufgrund ihrer Erfahrungen mit 10000 Tieren schon vor dem ersten Decken empfohlen.

Die empfohlenen Impftermine wurden in Tabelle 10 zusammengestellt.

3.2.3. Clostridien-Infektionen

Während die Lämmerdysenterie von *Clostridium perfringens* Typ B verursacht wird, wenige Tage alte Lämmer betrifft und sich auf lokale Magen-Darm-Veränderungen beschränkt,

kommt es bei der Enterotoxämie, die durch *Clostridium perfringens* Typ D verursacht wird, auch zur Organschädigung durch zirkulierende Toxine, und es sind in der Regel zwei Wochen alte Lämmer betroffen. BOSTEDT (44) empfiehlt den Einsatz polyvalenter Vakzinen (Covexin 8^R oder Pulpyvax-T^R), die vor diesen beiden Sauglämmererkrankungen und zusätzlich noch vor *Clostridium tetani* schützen. Schafe erhalten demnach im zweiten Trächtigkeitstrimester im Abstand von 6 Wochen 5 und 2 ml, während Ziegen zweimal 5 ml der inaktivierten Vakzine erhalten, wodurch Jungtiere 12-16 Wochen geschützt sind. Bei der jährlichen Wiederholungsimpfung erhalten Schafe 2 ml und Ziegen 5 ml (44). Bei bereits vorgeimpften Tieren genügt eine Auffrischungsimpfung kurz vor dem Lammen.

3.2.4. Escherichia coli-Infektionen

MORRIS und Mitarbeiter (197) konnten in einer früheren Arbeit zeigen, daß auch beim Schaf der Einsatz von teilgereinigten K99-Vakzinen, gewonnen aus dem Stamm B41 und versetzt mit Freund's inkompletten Adjuvans, vor der heterologen oralen Infizierung der Lämmer mit dem Stamm B44 schützt. Die Immunisierung der Muttertiere erfolgte dabei intramammär, gefolgt von einer zweiten subcutanen Injektion mit einer Phosphat-Puffer-Vakzine. Bei der serologischen Überprüfung von Serum und Kolostrum ergab sich, daß 23 Tage nach der ersten Impfung K99-Antikörper mit der indirekten Haemagglutination und der Ganzzell-K99-Serumagglutination feststellbar sind. Zum Geburtszeitpunkt konnten auch bei allen geimpften Tieren Präzipitine festgestellt werden, jedoch bei keinem der ungeimpften. Zudem fiel der Antiglobulintest bei ersteren immer positiv aus. Auch beim Kolostrum fielen bei den geimpften Tieren alle Testverfahren positiv in bezug auf das K99-Antigen und im Gegensatz zu den nicht geimpften Tieren aus. Es konnte ein Zusammenhang zwischen den

antiadhäsiven Eigenschaften der K99-Antikörper und dem Schutz neugeborener Lämmer bestätigt werden.

In einem Vergleich zwischen K99-Rohextrakt und gereinigten K99-Vakzinen konnten ALTMANN und MUKKUR (8) zeigen, daß beide gleich gut die Lämmer vor heterologen Testinfektionen schützen, obgleich bei der gereinigten Vakzine nur eine immunogene Untereinheit enthalten war. Die Impfung erfolgte 4-5 Wochen ante partum intramuskulär, während die orale Testinfizierung der Lämmer mit 6×10^{10} bis 8×10^{10} pathogenen Escherichia coli-Zellen nach einer 5-10-stündigen Kolostrumaufnahme erfolgte. 94 % der passiv immunen Lämmer zeigten danach keine Krankheitsanzeichen, im Gegensatz zu nur 9 % in der Kontrollgruppe. Für den antiadhäsiven Effekt war die IgG₂-, IgG₁- und IgM-Klasse verantwortlich, nicht jedoch die IgA-Klasse.

Neben serotypübergreifender Impfung ist natürlich auch der Einsatz herdenspezifischer Vakzinen gegen Escherichia coli und auch gegen die Salmonellose ("Paratyphus") der Schafe möglich (44).

3.2.5. Pasteurella-Infektionen

Die Pasteurellose verläuft bei Lämmern akut septikämisch oder sogar perakut. Eine Muttertier-Schutzimpfung im zweiten Graviditätsstrimester ist mit einer inaktivierten, kommerziellen Vakzine möglich, die neben Pasteurella multocida auch Pasteurella haemolytica enthält (jeweils 10^9 abgetötete Keime). Die Impfung mit Vakzinen, die nur Pasteurella multocida enthalten, ist wirkungslos, da bei Pneumonielämmern überwiegend Pasteurella haemolytica isoliert wird (44).

3.2.6. Rotavirus-Infektionen

Da auch beim Schaf Rotaviren vermutlich der Wegbereiter für therapieresistente Escherichia coli-Diarrhoen sind

(44), wird die Muttertier-Impfung gegen Rotaviren beim Schaf an Bedeutung gewinnen. Die Situation ist der des Rindes ähnlich: Zwar besitzen fast alle Mütter große spezifische Antikörpermengen im Blut, nach drei Tagen Laktation ist davon in der Milch jedoch kaum noch etwas nachweisbar (263). Durch die zweimalige parenterale Impfung mit einer inaktivierten Rotavakzine schützt jedoch auch noch die Milch des 5. und 12. Tages gnotobiotische Lämmer vor einer oralen Testinfektion mit $1,5 \times 10^7$ Einheiten (89).

Eine signifikante Erhöhung der spezifischen Milchantikörper der ersten 10 Tage ergab sich ($P < 0,01$), wenn die Muttertiere schon vor dem Decken mit formalininaktiviertem Lammrotavirus in Freund's inkompletten Adjuvans immunisiert wurden. Die Applikation erfolgte intramuskulär. Das verwendete Antigen stammte aus dem Darmfiltrat eines rotainfizierten, gnotobiotischen Lammes (293).

Leider wurden bei diesen Versuchen keine Testinfektionen von Lämmern vorgenommen, die Arbeit über die Verfütterung von Kolostrumpools oder Serum an Lämmer (263) deuten jedoch darauf hin, daß schon ein relativ geringer spezifischer Antikörpergehalt in der Milch vor Rotavirusinfektion schützt.

3.2.7. Ecthyma contagiosum-Virus-Infektionen

Diese zyklische Allgemeinerkrankung mit Manifestation auf Haut und Schleimhäuten wird durch das Parapox-Virus ovis verursacht und gewinnt in der Intensivhaltung von Schafen zunehmend an Bedeutung.

Bisher verwendete Lebendimpfstoffe, die cutan verabreicht wurden, hatten bezüglich Unschädlichkeit und Immunogenität große Nachteile. Von MAYR und Mitarbeitern (168) wurde ein Lebendimpfstoff in sekundären Zellkulturen embryonaler

Schafnieren entwickelt. Die Attenuierung erfolgte über 135 Passagen. Das Virus selbst stammte aus dem Maulbereich eines 2 Wochen alten Lammes mit schwerer generalisierter Pustuladermatitis. Der als D 1701 bezeichnete ORF-Stamm wurde später auf Kulturen von embryonalen Rinderlungenzellen adaptiert. Hierdurch wird eine Kontamination mit schafspezifischen Viren bei der Impfstoffproduktion vermieden. Bei über 10000 Tieren zeigte sich bei parenteraler Applikation die Effizienz und Unschädlichkeit dieser Vakzine. Sogar Muttertiere können jederzeit während der Trächtigkeit oder zwischen den Trächtigkeiten geimpft werden, während die bis dahin eingesetzten Lebendvakzinen mit ihrer Restvirulenz in den letzten 6-8 Trächtigkeitswochen nicht mehr eingesetzt werden konnten. Die neue parenterale Vakzine ist avirulent und ohne Kontagiosität.

Es zeigte sich bei einer Notimpfung in 4 Beständen, daß die Lämmer von geimpften Müttern zwar nicht 100%-ig geschützt sind, aber dennoch besser als bei einer natürlichen Infektion ungeimpfter Muttertiere. Von 73 Lämmern geimpfter Muttertiere erkrankten 44 (60,3 %), allerdings war der Krankheitsverlauf milde, Todesfälle traten überhaupt nicht auf und in einer Herde kam es praktisch zu keinen Erkrankungen mehr.

JAN und Mitarbeiter (129) empfehlen die Impfung bei mutterloser Aufzucht während der Trächtigkeit, wobei der kolostrale Schutz (humoral und zellulär) 3-4 Wochen andauern soll. Bei natürlicher Aufzucht hingegen sollte die Impfung am Ende der Laktation stattfinden, wodurch die Lämmer der nächsten Säugeperiode über die gesamte Säugezeit geschützt sind.

Gerade beim Schaf ist auf dem Gebiet der Muttertierschutzimpfung noch ein großer Nachholbedarf vorhanden. Die Entwicklung von Kombinationsvakzinen für Muttertiere, die Adeno- und Reoviren, Listerien, Leptospiren und andere für Lämmer pathogene Erreger enthalten, könnte die Morbidität und Mortalität der Lämmer weiter senken (44).

Tabelle 10: Muttertier-Schutzimpfungen beim Schaf
(BOSTEDT, 1983; MAYR et al., 1984)

gegen	Art des Impfstoffes	Schutz- wirkung	Applikationsmodus (parenteral)	Bemerkungen
Chlamydien- infektionen (Chlamydien- abort)	Vaccine aus inakti- vierten Erregern	direkt	Nicht vorgeimpfte Schafe 2mal im Abstand von 14 Tagen im 1.-2. Trächtigkeitsdrittel vorgeimpfte Schafe 1 Auffrischungsimpfung 4-2 Wochen vor dem Lamen	Erfolge unsicher Provokationsgefahr
Border Disease	Lebendvaccine	direkt	Nicht vorgeimpfte Schafe 2mal im Abstand von 14 Tagen im 1.-2. Trächtigkeitsdrittel vorgeimpfte Schafe 1 Auffrischungsimpfung 4-2 Wochen vor dem Lamen	in der Entwicklung
Clostridien- infektionen (Cl. perfrin- gens, Typ B und D, Cl. tetani)	Polyvalente Toxoidimpfstoffe	indirekt	Nicht vorgeimpfte Schafe 2mal im Abstand von 2-5 Wochen letztmals ca. 4-2 Wochen vor dem Lamen vorgeimpfte Schafe Auffrischungsimpfung kurz vor dem Lamen	bei enzootischer Ven- seuchung bewährt
E.coli-, Salmo- nellen- und Pasteurellen- (multocida und haemolytica)- Infektionen	Vaccinen aus inakti- vierten Erregern	indirekt	2mal im Abstand von 4 Wochen während des 2. Trächtig- keits trimesters	praxisreif
Ecthyra con- tagiosam- Virusinfektionen	Lebendvaccine	indirekt	Einmalige Impfung unabhängig vom Trächtigkeitsdatum	praxisreif
Rotavirus- Infektionen	Vaccine aus inakti- vierten Erregern	indirekt	Zweimalige Impfung während der Trächtigkeit	in der Erprobung

3.3. Muttertier-Schutzimpfung beim Pferd

Obwohl beim Pferd im Rahmen normaler prophylaktischer Schutzimpfungen vereinzelt auch trächtige Stuten geimpft werden, spielen dennoch Muttertier-Impfungen, mit Ausnahme der Impfungen gegen den Virusabort, bei dieser Spezies noch keine große Rolle (275).

3.3.1. Virusabort der Stuten Rhinopneumonitisvirus)

Das equine Herpesvirus Typ 1 (EHV 1) ist der Erreger eines infektiös bedingten Abortes bei der Stute, der vor allem zwischen dem 8. und 10. Trächtigkeitsmonat auftritt. Neben Aborten kann es bei dieser Erkrankung jedoch auch zu respiratorischen Verlaufsformen, zu einer Enzephalomyelitis und zu Exanthenen kommen, wobei auch Fohlen betroffen sind, die über keine maternale Immunität mehr verfügen. Somit wird durch die Muttertier-Schutzimpfung nicht nur das intrauterine Leben, sondern auch das Fohlen über zirkulierende Antikörper geschützt. Da sich der Schutz jedoch nicht auf lokal via Vagina eingedrungene Erreger erstreckt, die unter Umgehung der humoralen Immunschränken in den Uterus gelangen, ist neben der Immunprophylaxe unbedingt auch die Einhaltung hygienischer Maßnahmen erforderlich (166).

Die Basis von Impfstoffen bildet meist ein an Hamster adaptiertes, avirulentes equines Herpesvirus vom Typ 1 (13). Bei der Entwicklung von Lebendimpfstoffen erwies sich der Goldhamster-adaptierte Stamm RAC-H bezüglich Wirksamkeit und Unschädlichkeit als Durchbruch (164). Die Attenuierung erfolgte dabei in Schweinenierenzellen bzw. ab der 254. Passage in Ferkelnierenzellen. Zur Prüfung der Impfstoffe wurden die Passagen 104, 111, 184 und 255 gewählt. Für die Unschädlichkeits- und Wirksamkeitsprüfungen wurden neben Fohlen und nichttragenden Stuten auch 8 trächtige Stuten im Versuchstierstall und 18 tragende

Stuten unter Praxisbedingungen herangezogen. Diese wurden zwischen dem 1. bis 2. und 4. bis 9. Trächtigkeitsmonat parenteral geimpft und fohnten nach physiologischer Trächtigkeitsdauer normal ab, wobei der Serumtiter der geimpften Tiere in etwa dem nach natürlicher Infektion entsprach und der Titer im Kolostrum sogar etwas über den Serumwerten lag. Bei den Fohlen solcher Stuten konnten spezifische Antikörper maximal bis zum 3. Lebensmonat nachgewiesen werden. Obwohl das Impfvirus 2-4 Tage nach der Vakzination mit dem Nasensekret ausgeschieden wird, ist es nicht in der Lage, per Kontakt Kontrollstuten zu infizieren und konnte auch nicht in Nachgeburtsteilen oder Organen neugeborener Fohlen nachgewiesen werden. Aus Tabelle 11 sind die Impftermine mit einer solchen Lebendvakzine zu ersehen. Es besteht auch die Möglichkeit, Stuten gefahrlos bis zum 9. Trächtigkeitsmonat im Rahmen einer Notimpfung sofort zu impfen.

Eine Unterscheidung des Impfvirus von Feldstämmen ist aufgrund seiner Stabilität gegenüber Dithiothreitol möglich (144).

Ein sicherer Schutz vor Atemwegsinfektionen und Abort ist nur zu erreichen, wenn eine Bestandsimpfung durchgeführt wird, die zu einer Populationsimmunität führt. Dabei können Fohlen schon ab dem abgeschlossenen 3. Lebensmonat in das Impfprogramm mit einbezogen werden (274). Die Grundimmunisierung erfolgt zweimal im Abstand von 8 Wochen, die Wiederholungsimpfungen in neunmonatigen Intervallen. Die Mutterstute wird im 4. und 8. Trächtigkeitsmonat geimpft. Da inzwischen auch eine gute inaktivierte Vakzine erhältlich ist, und es sich um ein Herpesvirus handelt, das lebenslang persistieren kann, empfiehlt THEIN den Einsatz dieser neuen Vakzine.

Das inaktivierte Rhinopneumonitis-Virus ist in einer funktionell-synergistischen Kombinationsvakzine enthalten,

die am hiesigen Institut entwickelt wurde. Sie enthält neben formalininaktivierten Influenza A-equi 1 und 2, Reoviren Serotyp 1 und 3, auch den Acetyläthyleniminaktivierten Herpesstamm RAC-H, womit die Leitkeime des Pferdehustenkomplexes, einschließlich des Erregers des equinen Virusabortes, erfaßt sind.

Die Impfung trächtiger Stuten erfolgt im Rahmen der Revakzinierung bevorzugt im 4.-6. Trächtigkeitsmonat. Die als Resequin^R vertriebene Vakzine wurde ab Dezember 1977 im gesamten Bundesgebiet bei ca. 4000 Impfungen auf Wirksamkeit, Unschädlichkeit und Verträglichkeit überprüft, wobei auch 70 trächtige Stuten in verschiedenen Trächtigkeitsstadien, unter anderem auch im letzten Drittel, geimpft wurden. In den Gestüten zeigte sich eine Reduktion der Morbidität auf 5-15 %, alle trächtigen Stuten fohten normal ab, und die Impfungen wurden allesamt komplikationslos vertragen (273).

Nach Impfung von 20 Stuten mit Resequin^R betrug der durchschnittliche Serumtiter gegen das Rhinopneumonitisvirus 1:40, gegen Reoviren 1:46. Im Kolostrum fanden sich dann 1:59 bzw. 1:72. Während die Fohlen vor dem Saugakt seronegativ waren, hatten alle einen Tag später Antikörper, die ähnlich wie bei Influenza um 1-2 Zweierpotenzen unter dem Kolostraltiter lagen (275).

3.3.2. Fohlenlähme

Es handelt sich um eine septikämisch verlaufende, meist tödliche Erkrankung der neugeborenen Fohlen, die wiederum bei intensiver Haltung auftritt und durch eine Kombination von verschiedenen Erregern verursacht wird, wobei *Actinobacillus equuli* und *Streptococcus zooepidemicus* als Leitkeime anzusehen sind und nichtinfektiöse Faktoren unterstützend wirken (272). Die Impfung mit handelsüblichen Vakzinen auf inaktivierter Basis sollte im zweiten

Graviditätssemester dreimal im Abstand von 10 Tagen oder zweimal im Abstand von 14 Tagen erfolgen. Da diese polyvalenten Vakzinen jedoch das Erregerspektrum nicht völlig abdecken, empfiehlt THEIN (272) in Problembeständen die zusätzliche Verabreichung stallspezifischer Impfstoffe aus Proben oder Organen erkrankter bzw. verstorbener Tiere. Darüberhinaus müssen prädisponierende, die intra-uterine oder postnatale Infektion begünstigende Faktoren minimiert werden. Postnatal ist auch der Einsatz von Paramunitätsinducern hilfreich (PIND-AVI).

In Zukunft wird möglicherweise auch die orale Stutenimmunisierung eine Rolle spielen, obwohl die Entwicklung derartiger Impfstoffe sicher sehr schwierig ist (272).

3.3.3. Tetanus

Generell kann die passive Immunisierung über das Kolostrum geimpfter Mütter einen wirksameren Schutz vor Tetanus verleihen als die Gabe von Immuseren an das Fohlen (13). Der kolostrale Schutz reicht bis zur 10. Lebenswoche (275). Bei geimpften Stuten liegt der Titer im Kolostrum mindestens um 100 % höher als der Serumtiter. Die Serumkonzentration der Antikörper nach Kolostrumaufnahme steht jedoch in keiner direkten Beziehung zum Kolostraltiter und erreicht diesen nicht. Die Persistenz der Tetanusantikörper ist ganz unterschiedlich, weshalb auch die aktive Immunisierung der Fohlen, ähnlich wie bei der Tollwut, weiter hinausverschoben werden muß, da mit drei Monaten noch maternale Antikörper vorhanden sein können (275).

Tabelle 11: Muttertier-Schutzimpfungen bei der Stute
(MAYR et al., 1984)

gegen	Art des Impfstoffes	Art der Wirksamkeit	Applikation		Bemerkungen
			Art	Modus	
Virusabort (Rhinopneumonitis)	spezifischer Lebendimpfstoff	Schutz der Stuten (direkte Schutzwirkung)	parenteral	1. Impfung im 3.-4. Monat der Trächtigkeit 2. Impfung im 7.-8. Monat	in der Praxis bewährt
	Synergistischer Husten-Kombinationsimpfstoff aus inaktivierten Keimen, in dem eine Rhinopneumonitis-Komponente enthalten ist	Schutz der Stuten (direkte Schutzwirkung)	parenteral	Erstimmunisierung erfolgt durch Impfung im 4., 6.-7. u. 12.-14. Lebensmonat. Revaccinationen jeweils 7-9 Monate später. Revaccinationen der trächtigen Stuten: bevorzugt im 4.-6. Monat der Trächtigkeit durch 1 Auffrischungsimpfung	in der Praxis bewährt
Fohlenlähme	Einfachimpfstoff aus inaktivierten Keimen (A. equuli, Str. zooepidemicus u.a.m.) Kombinationsimpfstoff aus inaktivierten Keimen	Schutz der neugeborenen Fohlen (indirekte Schutzwirkung)	parenteral	2-3 mal in 7tägigen Abstand im 5.-8. Trächtigkeitsmonat	Wirkung unstrittig nur regionale Bedeutung im Sinn von stallspezifischen Vaccinen
Tetanus	Toxoidvakzine	Schutz der neugeborenen Fohlen (indirekte Schutzwirkung)	parenteral	Im Rahmen der turnusmäßigen Impfungen auch während der Trächtigkeit	in der Praxis bewährt

3.4. Muttertier-Schutzimpfung beim Schwein

Beim Schwein werden Muttertier-Schutzimpfungen vor allem zum Schutz der Ferkel vor Infektionskrankheiten in der Neugeborenenphase durchgeführt (indirekter Schutz), aber auch prophylaktische Impfungen bei Zuchtsauen, die Aborte und/oder Embryo- bzw. Fetopathien verhindern sollen, wie sie bei Brucellose, Schweinepest, Rotlauf, Leptospirose, Enterotoxämie und Pasteurellose vorkommen, werden bei trächtigen Tieren durchgeführt (direkter Schutz) (170). Impfungen, die auf einen direkten Schutz zielen, werden gegen die Aujeszkysche Krankheit und die porcine Parvovirose durchgeführt, wobei letzteres keine Muttertier-Schutzimpfung im eigentlichen Sinn ist, da die Immunisierung schon vor der Belegung vorgenommen werden muß.

Die derzeit wichtigsten neonatalen Infektionskrankheiten, gegen die Muttertier-Impfungen durchgeführt werden können, sind:

- | | | |
|---------------------------------|---|--------------------------------|
| 1. Aujeszkysche Erkrankung | } | (systemische
Erkrankungen) |
| 2. Enterotoxämie der Saugferkel | | |
| 3. Ferkelruß | | |
| 4. Übertragbare Gastroenteritis | } | (lokale Darm-
erkrankungen) |
| 5. Epizootische Virusdiarrhoe | | |
| 6. Rotavirusdiarrhoe | | |
| 7. Escherichia coli Diarrhoen. | | |

In einem allgemeinen Impfprogramm wird derzeit nur gegen die Übertragbare Gastroenteritis und E.coli-Diarrhoen geimpft (175). In verseuchten Gebieten wird darüberhinaus auch noch eine Muttertier-Schutzimpfung gegen systemische Erkrankungen wie die Enterotoxämie der Saugferkel (*Clostridium perfringens* Typ C) und gegen den Ferkelruß (*Staphylococcus hyicus* seu *epidermidis*) mit einer Autovakzine als bewährte Methoden durchgeführt, während die Bekämpfung der Rhinitis atrophicans mit der Muttertier-

Impfung nur von begrenzter Wirksamkeit ist (170). In der DDR wird außerdem noch die Muttertier-Impfung gegen die Schweinesalmonellose mit einer *Salmonella cholerae suis* Adsorbatvakzine empfohlen, wobei die hochtragenden Sauen zwei bis drei Impfungen im Abstand von mindestens 14 Tagen erhalten (254).

3.4.1. Impfungen zum direkten Schutz des intrauterinen Lebens

3.4.1.1. Porcine Parvovirose

Während es nach Infektion mit diesem Virus bei erwachsenen Tieren nur zu klinisch inapparenten Infektionen kommt, kann es in utero am heranwachsenden neuen Leben schwere Schäden verursachen. Nach künstlicher Einbringung von virulentem Material in die Amnionhöhle kommt es bis zum 70. Trächtigkeitstag ausnahmslos zum Absterben der Früchte (16). In der Praxis sind vor allem Erstlingssauen betroffen, da Altsauen meist über hohe Antikörpertiter verfügen, wodurch eine transplazentare Infektion der Feten im Zuge der Virämie verhindert wird. Somit ergibt sich die Möglichkeit, durch eine Schutzimpfung eine natürliche Infektion während der Trächtigkeit zu verhindern.

JOO und JOHNSON (135) testeten Formalin- und B-Propiolakton inaktivierte Vakzinen mit Aluminiumhydroxid-Gel als Adjuvans auf ihre Wirksamkeit in bezug auf Antikörperproduktion und Unschädlichkeit. Eine Boosterimpfung mit der B-Propiolaktonvakzine nach 4 Monaten bewirkte einen Anstieg des Hämagglutinationshemmungstiters von 256 auf 2048. Zwölf Sauen wurden zwischen 4.-70. Tag der Trächtigkeit geimpft und brachten antikörperfreie und normale gesunde Würfe zur Welt. Virus konnte in den Ausscheidungen der Tiere nicht nachgewiesen werden. Eine solche inaktivierte Vakzine erzeugt zwar keine so lang andauernde Immunität wie eine Lebendvakzine, dafür können aber Tiere

mit geringer passiver Immunität problemlos aktiv immunisiert werden. Leider wurden in diesen Versuchen keine Testinfektionen vorgenommen.

Dies geschah dann durch MENGELING und Mitarbeiter (183), die sechs Sauen mindestens 10 Tage vor dem Decken mit Acetyläthyleneimine inaktivierter Parvovirusvakzine ein- oder zweimal intramuskulär impften und sie dann um den 40. Trächtigkeitstag intranasal und oral mit dem virulenten Stamm NADL-8 testinfizierten. Die hämagglutinationshemmenden Serumtiter der Sauen waren nach ein- oder zweimaliger Impfung etwa gleich hoch und lagen nach zwei Wochen zwischen 20 und 80, fielen dann auf 10-40 ab, um nach der Testinfektion auf Werte zwischen 160-1280 zu steigen. Nach Tötung der Sauen zwischen dem 80-87. Tag zeigte sich, daß von 69 Feten nur einer abgestorben war, während bei vier ungeimpften Kontakttieren von 37 Feten nur 11 überlebten. Feten geimpfter Mütter waren, im Gegensatz zu denen ungeimpfter Mütter, frei von Virusantigenen und spezifischen Antikörpern.

Während hierbei offenbar bereits ein Antikörpertiter von 1:10 die transplazentare Infektion verhindert, ist für die Verhütung der Virusvermehrung und Antigenfreiheit von Lymphgewebe ein Titer von mehr als 1:80 nötig. Die Virämie und damit die transplazentare Übertragung wird also bereits durch geringere Serumtiter verhindert (219).

Auch mit einer Kombinationsvakzine, die neben inaktiviertem porcinem Parvovirus auch inaktiviertes Aujeszkyvirus enthielt und schon vor dem Decken verabreicht wurde, zeigte sich der gute Schutzeffekt, wenn die Sauen (8 Tiere) nach sechs Wochen Trächtigkeit mit virulentem Parvovirus getestet wurden. Bei nicht geimpften Tieren waren bei 6 von 9 Sauen intrauterine Infektionen festzustellen und von 60 Feten überlebten nur 19. Im Gegensatz dazu waren alle Ferkel der 8 geimpften Sauen klinisch

gesund, virusfrei und ohne Antikörper. Die Ergebnisse mit der Aujeszkykomponente, die bei 8 anderen Sauen gefunden wurden, ergaben dagegen keinen so klaren Schutzeffekt (184).

Inzwischen sind auch in Deutschland kommerzielle Parvovirusvakzinen für das Schwein auf dem Markt, jedoch treten beim experimentellen Einsatz kommerziell erhältlicher Vakzinen offenbar manchmal auch negative Aspekte auf, wie experimentelle Vergleichsuntersuchungen in Holland zeigten (117).

3.4.1.2. Aujeszky'sche Krankheit

Während es bei der Parvovirose vor allem zu einer direkten Schädigung der Feten kommt und Trophoblast sowie Uterusgewebe frei von Virus bleiben, kommt es bei einer Aujeszky-Infektion meist zum Abort scheinbar gesunder Feten, da hierbei vor allem das Kontaktgewebe Uterus-/Trophoblast infiziert ist (184).

Es erscheint deshalb folgerichtig, in betroffenen Beständen beide Erkrankungen gleichzeitig mit einer Kombinationsvakzine zu bekämpfen, wie es oben schon angesprochen wurde. Da die maternale Immunität gegen die Aujeszky'sche Krankheit auch noch das neugeborene Ferkel schützen soll, wird die Impfung unter 3.4.2.1. ausführlich beschrieben.

Bei Verwendung der mit Acetyläthyleneimine inaktivierten Kombinationsvakzine, wobei 8 Sauen nach 9 Wochen Trächtigkeit mit virulentem Aujeszkyvirus testinfiziert und nach 13 Wochen getötet wurden, zeigte sich, daß die Feten der 8 geimpften Sauen klinisch gesund, frei von Aujeszky-Virus und bis zu diesem Zeitpunkt voll ausgetragen waren. Allerdings kam es bei nicht geimpften Sauen auch nur in 2 von 8 Fällen zum Abort nach 15-21 Tagen. MENGELING und Mitarbeiter (184) halten aufgrund der Ergebnisse bei der

Antikörperbildung eine mindestens zweimalige Impfung für notwendig. Bei nicht vorgeimpften Sauen sollte die Impfung erstmals zwischen der 4.-8. Woche, eventuell in Kombination mit der zweiten Parvo-Impfung erfolgen, die zweite Impfung dann spätestens bis zur 11. Trächtigkeitswoche. Wenn es sich nur um eine Auffrischungsimpfung handelt, genügt die einmalige Applikation zwischen der 8. und 12. Trächtigkeitswoche, wie aus Tabelle 12 hervorgeht.

3.4.1.3. Leptospirose

Auch gegen diese Infektion, die beim Schwein Aborte oder mumifizierte, autolytische oder totgeborene Früchte verursachen kann, ist eine Muttertier-Schutzimpfung möglich. WHYTE und Mitarbeiter (294) berichten von der Anwendung von zwei kommerziellen *Leptospira interrogans*-Vakzinen (var. pomona und tarassovi) bei Zuchtsauen, wobei es sich um formalininaktivierte Vakzinen mit Aluminiumsalzen als Adjuvantien handelte. Die Sauen wurden in einer 1. Gruppe mit 7 Monaten und 4 Wochen später ein zweites Mal geimpft, in einer 2. Gruppe wurden diese Impfungen mit 10 und 11 Monaten durchgeführt. Eine Testinfektion mit *Leptospira interrogans* var. pomona wurde durch das Zusammenlegen mit künstlich infizierten Kontaktschweinen vorgenommen, wobei 43 Muttertiere zwischen dem 38. und 77. Trächtigkeitsstag entsprechend 3, 6 oder 12 Monate nach der Vakzinierung dieser Testinfektion ausgesetzt wurden. Es zeigte sich eine Reduktion der Abortraten von 69 % auf 2 % und der fetalen Mortalität von 57 % auf 14 % gegenüber der Kontrollgruppe. Ebenso zeigte sich eine Reduktion der pathologischen Nieren- und Leberveränderungen sowie eine Verringerung der Leptospiurie. Der Schutzeffekt der Impfung hält ca. 1 Jahr an. Einen Nachteil der Impfung sehen die Autoren im Auftreten von klinisch inapparenten Infektionen und damit in einer unerkannten Ausbreitung der Krankheit. In geimpften Beständen müßte die Diagnose hauptsächlich nach pathologischen Befunden gestellt werden (294).

Die Impfung gegen die Leptospirose wird gegenwärtig meist in der 12.-13. Trächtigkeitswoche durchgeführt.

3.4.2. Impfungen zum indirekten Schutz des Neonaten vor systemischen Erkrankungen

3.4.2.1. Aujeszkysche Krankheit

Es handelt sich um eine Infektionskrankheit, bei der neben pränatalen Verlusten vor allem neugeborene und jüngere Ferkel betroffen sind, da eine deutliche Altersresistenz besteht. Bis zum 10. Lebenstag ist mit einer Mortalität von 96 % zu rechnen, mit 7-8 Wochen mit 50 % und bei 14 Wochen alten Schweinen nur noch mit 1-2 % (299). Nachdem Ferkel erst ab der 2.-3. Lebenswoche eine ausreichende Immunantwort gegenüber dem Aujeszkysvirus entwickeln können und der Schutz dann erst nach 1-2 Wochen voll einsetzt, ist unbedingt eine gute kolostrale Immunität (humoral und zellulär) für bedrohte Ferkel erforderlich (301).

Erste Bekämpfungsversuche reichen bis ins Jahr 1964 zurück, als ZUFFA (311) vorschlug, durch aktive Impfung von Mutterschweinen sowohl die intrauterine als auch die postnatale Infektion von Ferkeln zu unterbinden, nachdem die Erkrankung hohe Verluste forderte. Es wurde ein modifiziertes Impfvirus verwendet, das nach 200 Passagen in Kulturen von Hühnerembryonalzellen attenuiert wurde. Das modifizierte Virus wird offenbar nicht mehr diaplasentär übertragen. Nachdem allerdings Lebendvakzinen nur in enzootisch verseuchten Gebieten zum Einsatz kommen sollten (258), wurden Versuche unternommen, auf verschiedene Weise inaktivierte Vakzinen herzustellen, deren Wirksamkeit allerdings oft nur unzureichend überprüft wurde.

SKODA und WITTMANN (258) stellten eine Äthyläthylenimin inaktivierte Vakzine her, die mit Diäthylaminoäthyl-

Dextran (DEAE-D) bzw. mit Freundschem Adjuvans komplettiert wurde, und tragende Sauen intramuskulär erhielten. Die immunogene Eigenschaft dieser Vakzine war gut, wobei sich DEAE-D als besseres Adjuvans herausstellte. Die Antikörper persistierten um so länger im Ferkel, je höher der Titer des Muttertieres bei der Geburt war. Bei dieser Arbeit wurden allerdings, ebensowenig wie bei der ZUFFA's, Testinfektionen der Ferkel durchgeführt.

Die maternale Immunität bietet allerdings nur für etwa 4-10 Wochen einen Schutz für die Ferkel, während eine ausgeprägte Altersresistenz erst etwa mit 15 Lebenswochen beobachtet wird. Deshalb empfiehlt WITTMANN (301) eine aktive Immunisierung mit 2-3 Wochen post partum, die nach 4 Wochen wiederholt werden sollte. Daß Ferkel mit drei Wochen schon erfolgreich gegen Aujeszky aktiv immunisierbar sind und serologisch voll auf die Impfung reagieren, wird auch von WRIGHT und Mitarbeitern (309) bestätigt.

Eine Basisimmunisierung, bestehend aus zwei Impfungen im Abstand von 4-5 Wochen sollten alle Schweine, die älter als 4 Wochen sind erhalten, auch wenn es sich um ungeimpfte Zukäufe handelt. Tragende Muttertiere werden dann 8-4 Wochen vor der Geburt parenteral revakziniert. Bei einer Erstimmunisierung der Sauen sind zwei Impfungen im Abstand von 1-2 Monaten erforderlich, die zweite Impfung spätestens 5 Wochen vor dem Abferkeltermin (170). Bei der aktiven Immunisierung, die in Osteuropa wegen enzootischer Verseuchung mit Lebendvakzinen durchgeführt wird, schützt eine solche Vakzine anders als bei einer Muttertier-Impfung besser als eine inaktivierte Vakzine, obwohl bei letzterer ein höherer arithmetischer Durchschnittstiter auftritt (312).

Bei einem mit der Aujeszky'schen Krankheit befallenen Betrieb ist neben verschiedenen anderen Maßnahmen darauf zu achten, daß der Impfschutz laufend aufrecht erhalten

wird, denn unter immunisierten Schweinen ist zwar die Anzahl von latenten Virusträgern nach Infektion kleiner als bei nicht geimpften Tieren, dennoch stellen diese eine Gefahr für nicht immune Tiere dar (300). Allerdings ist ein Betrieb, in dem spezifische Antikörper, beispielsweise maternaler Herkunft, im Ferkelserum vorhanden sind, nicht seuchenfrei gemäß der Verordnung zum Schutz gegen die Aujeszky'sche Krankheit vom 30.04.1980 (266). Die Virusausscheidung kann nach Infektion auch durch eine maternale Immunität nicht verhindert werden.

Eine enge Korrelation zwischen dem passiven Antikörpertiter der Ferkel und der Schutzwirkung besteht nur auf den ganzen Wurf bezogen, nicht aber für das Einzeltier (180; 309). So können Ferkel mit geringerem Titer überleben und solche mit hohem Titer trotzdem nicht geschützt sein. Möglich ist sogar ein Schutz ohne neutralisierende Serumantikörper (12), weil vor allem die zellulären Mechanismen eine große Rolle spielen.

Ein von ANDRIES und Mitarbeitern (12) durchgeführter Vergleich zwischen einer inaktivierten, in Frankreich entwickelten Vakzine und einer Vakzine mit vermehrungsfähigem Erreger (Stamm Bartha) zeigte, daß beide gleich gut schützen, wobei der geometrische Durchschnittstiter bei den Ferkeln von mit inaktiverter Vakzine geimpften Sauen zehnfach höher war. Letztere übertrugen auch noch auf den zweiten Wurf genügend passive Immunität, ohne nochmals geimpft worden zu sein, während es bei den anderen zu Todesfällen kam.

Auch bei TRUIJEN und Mitarbeitern (284) war der passive Immunstatus von Ferkeln, gemessen am Virusneutralisationstiter von Sauen, die mit inaktiverter Vakzine geimpft wurden (Geskyvac^R) besser als bei der Lebendvakzine (Aescovac Aujeszky^R und M K25-Vakzine^R). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen AKKERMANS und Mitarbeiter (6) auch beim

Rind, wobei eine inaktivierte Vakzine höhere neutralisierende Antikörpertiter erzeugte als der Bartha-Stamm. Trotzdem ist eine Impfung beim Rind und auch beim Hund mit zugelassenen inaktivierten Impfstoffen unwirksam (300).

3.4.2.2. Rhinitis atrophicans

Eine Muttertier-Impfung gegen diese Krankheit, die unter anderem durch *Pasteurella multocida* und *Bordetella bronchiseptica* mitverursacht wird und große wirtschaftliche Schäden verursacht, ist nur begrenzt wirksam und soll einen Schutz von 6-8 Wochen für die Ferkel bieten.

In Holland konnte mit einer bivalenten Wasser/Öl-Vakzine bei der Grundimmunisierung der Sauen im 6-Wochen-Abstand und einer Reimmunisierung jeweils nach 6 Monaten eine Eliminierung der Bordetellen und eine Verringerung der Pasteurellen im Betrieb sowie ein Rückgang der klinischen Symptome von 20 % auf weniger als 1 % in fünf Betrieben erreicht werden (15).

3.4.2.3. Exsudative Epidermitis des Schweines (Nässendes Ekzem, Ferkelruß)

Die Muttertier-Schutzimpfung gegen diese allgemeine oder herdförmig begrenzte Hauterkrankung, die durch *Staphylococcus hyicus* verursacht wird, ist eine bewährte Methode, um den Krankheitsausbruch bei jungen Ferkeln zu verhindern, solange diese noch nicht durch eine Altersresistenz geschützt sind. Auf diese Weise werden Ferkelverluste bzw. verzögerte körperliche Entwicklung verhindert.

Bei der Immunisierung von zwei Sauen wurde eine Formolvakzine des Stammes S 3588 und ein konzentrierter Kulturüberstand (KKÜ) von *Staphylococcus hyicus* A 2869c verwendet, was den im Versuchsgebiet am häufigsten auftretenden Stämmen entsprach. Das erste Muttertier erhielt zweimal 10 ml subcutan im Abstand von 17 Tagen, die letzte Impfung 5 Tage vor der Geburt. Die zweite Sau erhielt 4 Wochen

ante partum 12 ml und nach 3 Wochen nochmals 20 ml des Kulturüberstandes intramuskulär verabreicht. Die Ferkel des ersten und zweiten Wurfes der ersten Sau waren gegen eine Testinfektion mit einem homologen Stamm geschützt. Auch die Ferkel der zweiten Sau waren vor lokaler Testinfizierung der Haut geschützt, nur bei intramuskulärer Verabreichung des Testinoculums kam es zu einem generalisierten, nässenden Ekzem in leichter Verlaufsform. Eine intravenöse Verabreichung führte dagegen zu einer infektiösen Polyarthrit (9). Der Autor geht davon aus, daß der Einsatz von toxinhaltigen Impfstoffen erfolgversprechender vor dem exfoliativen Toxin schützt als die Formolvakzine.

Die parenterale Impfung mit Autovakzinen aus Ferkelisolaten sollte 5-2 Wochen vor dem Wurftermin erfolgen.

3.4.2.4. Enterptoxämie der Ferkel (nekrotische Ferkelenteritis)

Gegen diese Erkrankung, die durch *Clostridium perfringens* Typ C verursacht wird und bei Auftreten in der ersten Lebenswoche meist zu Totalverlusten führt, kann in enzootisch verseuchten Gebieten mit mono- oder polyvalenten Toxoidimpfstoffen die Muttertier-Schutzimpfung durchgeführt werden. Die Sauen werden dabei im Abstand von 2-5 Wochen zweimal parenteral immunisiert, letztmals 2 Wochen vor der Geburt (35; 170). Bei Wiederholungsimpfungen genügt die einmalige Impfung kurz vor der Geburt.

3.4.2.5. Rotlauf

Obwohl Rotlauf beim jungen Ferkel sehr selten vorkommt (meist natürlich vorhandene, passive Immunität), kann bei Bedarf gegen diese auch Aborte verursachende Krankheit eine spezielle Muttertier-Schutzimpfung durchgeführt werden, wobei der Erfolg allerdings unterschiedlich ist (21). Die Impfung sollte zwischen der 14. und 15. Trächtigkeitswoche erfolgen.

3.4.3. Impfungen zum indirekten Schutz des Neonaten vor lokalen Infektionskrankheiten

3.4.3.1. Erkrankungen durch enterotoxinbildende *Escherichia coli* (ETEC)

ETEC verursachen bei neugeborenen Ferkeln vor allem innerhalb der ersten Lebenswoche die gefürchteten E.coli-Diarrhoen mit schweren Verlusten. Das Problem bei einer Immunisierung ist die außerordentliche Vielfalt der Serotypen, weshalb es wichtig ist, Gemeinsamkeiten der verschiedenen Serotypen, wie das Vorkommen von Haftantigenen und die Bildung von Enterotoxinen, bei der Impfstoffherstellung auszunutzen.

Über erste Versuche zur Immunprophylaxe wurde schon sehr früh berichtet. GORDON und LUKE (100) führten erfolgreiche Impfungen durch, indem sie eine inaktivierte E.coli-Vakzine von einem Durchfallferkel herstellten und damit die Muttersauen immunisierten. Dagegen konnten JONES und Mitarbeiter (134) die Verluste in Farmen mit großen Durchfallproblemen bei Verwendung von Autovakzinen mit vermehrungsfähigen und hitzeinaktivierten Keimen nicht unter Kontrolle bringen. Die Muttersauen wurden dabei am Anfang der Trächtigkeit und im letzten Monat parenteral immunisiert.

Eine exakte Testinfizierung von konventionell aufgezogenen Ferkeln führten RUTTER und ANDERSON (240) durch, indem sie 10^7 lebende E.coli-Organismen eines pathogenen Stammes direkt in den Magen von neugeborenen Ferkeln applizierten. Diese konnten im Dünndarm haften, sich vermehren und führten bei 20 von 53 Ferkeln nicht-geimpfter Mütter innerhalb von 6 Tagen zum Tode (= 37,73 %). Zwei Würfe von Muttertieren, die mit formalininaktivierter Vakzine subcutan geimpft wurden, wiesen eine Mortalität von 36 % auf, während die Ferkel von zwei ebenso behandelten Sauen alle

überlebten. Wegen dieser Abweichungen ist die Reduktion der Mortalität nicht signifikant ($P > 0,05$). Dennoch war bei weniger Ferkeln ein kürzerer Durchfall zu verzeichnen und nur bei 21 % gegenüber 71 % bei Ferkeln von nicht-geimpften Müttern war der Testkeim im Sektionsmaterial dominierend. Für die Hemmung der Bakterienhaftung machten die Autoren einen kolostralen Faktor verantwortlich, der nichts mit agglutinierenden Antikörpern, O-Antikörpern oder mit bakterizider Aktivität zu tun hat. Später erwies sich dieser "Faktor" als anti-K88-Antikörper, die ein Haften von Stämmen mit Fimbrien verhindern.

Der Einsatz einer polyvalenten Formol-Adsorbat-Vakzine aus enteropathogenen *Escherichia coli* mit dem K88⁺-Antigen, angewandt zweimal subcutan innerhalb der letzten 4 Trächtigkeitswochen im Abstand von 10-14 Tagen, verlief sehr erfolgreich, die Erkrankungen und Verluste konnten stark reduziert werden (298).

Nachdem die Mehrzahl der pathogenen Stämme das K88-Antigen besitzen, verliefen auch Versuche mit teilgereinigtem K88-Antigen erfolgreich. Dabei erfolgte die Impfung 11 Wochen ante partum intracisternal und 10 Tage vor der Geburt subcutan. Die Mortalitätsrate konnte dabei signifikant erniedrigt werden ($P < 0,01$), und auch die klinischen Symptome erschienen weniger gravierend (241).

Weitere Fortschritte wurden mit der Immunisierung von Sauen mit anderen Pilusantigenen gemacht: 1978 veröffentlichten NAGY und Mitarbeiter (207) ihre Arbeit über die Muttertier-Schutzimpfung mit gereinigtem homogenem Pilusantigen des Stammes 987, der nur thermostabiles Enterotoxin bildet. Die Sauen wurden zweimal, zwischen 21 und 27 Tagen und 7-13 Tage vor der Geburt subcutan immunisiert. Bei dieser im Doppeltblindversuch durchgeführten Untersuchung waren die Ferkel gegenüber einer Kontroll-

gruppe nach künstlicher Infektion mit einer hohen Dosis lebender 987-Stämme im Hinblick auf den Prozentsatz der Todesfälle, Diarrhoehäufigkeit, Zahl der ilealen E.coli-Keime und der Haftung an der Darmmukosa signifikant besser geschützt.

MORGAN und Mitarbeiter (195) immunisierten tragende Tiere mit dem dritten, bei pathogenen Stämmen anzutreffenden Pilusantigen, dem K99-Fimbrienantigen und verglichen es mit einer ebenfalls gereinigten 987-Vakzine. Beide Vakzinen schützten jeweils nur vor einer homologen Testinfektion und das auch nicht in jedem Fall. Eine Darmbesiedelung mit dem homologen Stamm konnte darüberhinaus nur mit der 987-Vakzine, nicht jedoch mit der K99-Vakzine verhindert werden. Der beste Schutzeffekt müßte gemäß den Autoren durch Vakzinen erreicht werden, die möglichst alle Pilusantigene enthalten.

Die pilusspezifische, aber viele verschiedene andere E.coli-Antigene umfassende Muttertier-Impfung ist auch auf oralem Wege möglich, allerdings kommt es zu einem Schutzeffekt nur dann, wenn vermehrungsfähige Keime verwendet werden. In einem Versuch dazu bekamen die Sauen 10^{11} Keime drei Tage lang in der vorletzten Woche der Trächtigkeit (193). Die Testinfizierung der Ferkel erfolgte innerhalb der ersten sieben Lebensstunden noch vor dem ersten Saugakt entweder mit 10^9 lebenden Zellen des E.coli-Stammes 987 oder mit 10^{10} lebenden Zellen eines K99-Stammes. Die Impf- und Teststämme hatten keine Kapsel- oder somatischen Antigene gemeinsam. Die Mortalitätsrate der Ferkel konnte nur bei Verwendung von Vakzinen mit vermehrungsfähigen Erregern und nur, wenn in der Vakzine dasselbe Pilusantigen wie im Teststamm vorlag, auf unter 10 % gedrückt werden. Bei Verwendung oraler Vakzinen auf inaktivierter Basis bzw. bei heterologem Pilusantigen bewegte sich die Mortalität zwischen 23 % und 73 % mit entsprechenden schwerwiegenden klinischen Symptomen.

In den USA konnte mit einer trivalenten Pilusvakzine, die 6 und 3 Wochen vor der Geburt parenteral appliziert wurde, die Mortalität nach Testinfektionen um das achtfache gesenkt werden und es kam, falls überhaupt, nur zu leichter, kurz dauernder Diarrhoe. Auch im Feldversuch bewährte sich diese Vakzine (277).

Seit kurzem wird auch über den Einsatz eines vierten Pilusantigens berichtet, das als F41-Pilusantigen bezeichnet wird und dem bovinen E.coli F41-Antigen entspricht. Mit einer polyvalenten Vakzine mit K99, K88, 987 und F41-Antigen, die 6 und 3 Wochen vor der Geburt intramuskulär appliziert wurde, war die Mortalität nach Testinfizierung mit einem pathogenen F41-Stamm gleich Null. Mit einer trivalenten Vakzine ohne das F41-Antigen ergab sich eine Mortalität von 50 %. Auch in bezug auf die Schwere des Durchfalls und die tägliche Gewichtszunahme schnitt die vierfach-Vakzine deutlich besser ab. Möglicherweise kommt das F41 auch zusammen mit anderen Pilusantigenen vor. Durch die breite Anwendung der trivalenten Vakzine wurden vermutlich F41-Stämme herausselektiert (278).

Es wurden auch Versuche unternommen, um experimentell zu überprüfen, was empirisch schon seit Jahrzehnten bekannt war, nämlich die orale Muttertier-Vakzinierung mit vermehrungsfähigen pathogenen *Escherichia coli*. Eine derartige Immunisierung findet auch natürlicherweise per os und intramammär statt. In den Versuchen wurden zwei Sauen mit einer lebend-Kulturvakzine im letzten Trächtigkeitsmonat immunisiert, wobei die Applikation bei einem Tier 10 Tage lang täglich erfolgte, bei einem anderen nur am ersten und 10. Tag. Nach experimenteller Infizierung der gnotobiotischen Ferkel 26 Stunden post partum konnte eine deutliche Reduktion von im Dünndarm haftenden E.coli-Populationen gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden,

wobei der Schutzeffekt, vor allem der Milch, bei 10-tägiger Immunisierung größer war als bei nur zweimaliger Gabe der Vakzine (145).

In einem Folgeexperiment zeigten KOHLER und Mitarbeiter (146), daß die orale Immunisierung mit vermehrungsfähigen Keimen in bezug auf Ferkeldiarrhoe und Tod besser schützt als die parenterale Applikation mit Lebendvakzine oder Totvakzine, auch wenn die orale Immunisierung mit dreimal 2×10^{11} Keimen erfolgte gegenüber nur zweimal je 5×10^{10} Keimen.

In einem Feldversuch, bei dem die Muttertiere ab der 9. Trächtigkeitswoche täglich oral eine hitzeinaktivierte Vakzine aus verschiedenen pathogenen Stämmen und zusätzlich 18 Tage vor der Geburt noch eine einmalige parenterale Impfung erhielten, wurde die Mortalität von 16-23 % auf 9 % reduziert (63). Die tägliche Impfung über so lange Zeit mit dem Futter erscheint unpraktikabel. Durch Verwendung von Lebendvakzinen kann diese Zeit erheblich verkürzt werden (87). Solche Vakzinen sind jedoch, ebenso wie die Verfütterung von infizierten Ferkeldärmen an Sauen, wegen der Ausscheidung und Verbreitung pathogener Erreger abzulehnen (167).

Neue Wege wurden mit der Immunisierung gegen weitere Virulenzfaktoren, wie sie Enterotoxine darstellen, beschritten. Zwar kommen bei schweinepathogenen E.coli sowohl hitzelabile, als auch hitzestabile Enterotoxine vor, jedoch ist nur das hitzelabile Toxin (LT) immunogen. DOBRESCU und HUYGELEN (74) immunisierten Mutterschweine zwischen der 3. und 6. Woche vor der Geburt subcutan mit einer LT-Vakzine einschließlich Adjuvans, bei einigen Tieren wiederholten sie die Impfung 2 Wochen vor der Geburt nochmals. Es zeigte sich ein guter Schutzeffekt für Ferkel, die intragastrisch mit dem hitzelabilen LT-Toxin getestet wurden, zwischen dem Antitoxintiter im Milch-

drüsensekret und dem Auftreten bzw. der Verhinderung der Dehydratation bestand eine enge Korrelation ($P < 0,01$). Die neutralisierenden Eigenschaften lagen in der IgG- und IgA-Klasse, wobei allerdings IgA pro Gewichtseinheit wesentlich stärker LT-Toxin neutralisierte, was auch von DORNER und Mitarbeitern (77) bestätigt wurde. Von DOBRESCHU und HUYGELEN (74) wird auch die Möglichkeit in Betracht gezogen, daß vielleicht doch LT-Antikörper auch zum Teil vor dem ST-Toxin schützen. Die Ergebnisse bei wenigen Muttersauen und ihren Ferkeln sowie bei Labortieren deuten darauf hin, wenngleich diese Ansicht umstritten ist.

In Feldversuchen wurde die Wirksamkeit einer kommerziellen LT-Vakzine nachgewiesen. Eine signifikante Reduzierung der Mortalität sowie ein länger dauernder Schutz (3 Wochen) konnten allerdings nur durch eine zweite Impfung der Muttertiere 1-4 Tage nach der Geburt in die Milchdrüse erreicht werden, wobei die erste Impfung 4 Wochen vor der Geburt stattfand. Im Vergleich zu Vakzinen mit verschiedenen O- und K-Antigenen hat eine solche Vakzine den Vorteil, nicht die Entwicklung einer eigenen aktiven Immunität zu stören (75).

Versuche, nicht-immunogenes ST-Toxin durch Konjugation mit bovinem IgG immunogen zu machen, blieben bisher erfolglos. Die mit einer solchen Vakzine geimpften Sauen hatten im Serum und Milchdrüsensekret nur vergleichsweise geringe neutralisierende Antikörpertiter gegen das ST-Toxin und entsprechend gering war der Schutzeffekt für Ferkel, die mit ST-bildenden Stämmen testinfiziert wurden (194).

Dagegen läßt sich eine Muttertier-Immunisierung mit Choleratoxin durchführen. Choleratoxin (CT) ist im Molekulargewicht, in der Struktur der Untereinheiten und auch in der Immunogenität dem hitzelabilen Enterotoxin (LT) von *Escherichia coli* so ähnlich, daß versucht wurde, mit Choleratoxin die Sauen zu immunisieren, um die Ferkel mit

passiven Cholera-toxin-Antikörpern vor dem LT-Toxin zu schützen. Nach der Impfung von Sauen 5 und 2 Wochen vor der Geburt mit Cholera-toxin konnte die Mortalität von intragastrisch mit K88⁺-Stämmen infizierten Ferkeln von 40 % auf 8 % und das Auftreten von Durchfall um fast die Hälfte gesenkt werden (77).

Nach Erhitzung des Cholera-toxins bei 60° C entsteht ein stabiler, hochmolekularer Abkömmling, der im Kaninchen-Hauttest nur noch 1/20 so toxisch ist wie das Cholera-toxin selbst, und als Procholeragenoid bezeichnet wird. Auch mit Vakzinen, die dieses Toxin enthielten, wurden Versuche unternommen, um nach Impfung der Sauen über eine Kreuz-neutralisation passiver Antikörper die Ferkel vor dem Escherichia coli-LT-Toxin zu schützen. In Feldversuchen wurden 50 µg Procholeragenoid 5 und 2 Wochen vor der Geburt appliziert. Dies genügte, um die Mortalität und Diarrhoehäufigkeit drastisch zu senken. Um auch die Ferkel des nächsten Wurfes zu schützen, war die einmalige Revakzinierung der Sauen 2 Wochen vor der Geburt ausreichend (95).

Die Impfungen mit Cholera-toxin bzw. Procholeragenoid haben allerdings nur theoretische Bedeutung. Muttertier-Schutzimpfungen gegen enteropathogene Escherichia coli werden in der Praxis mit stallspezifischen oder serotypübergreifenden Vakzinen in der Regel parenteral durchgeführt. Dabei soll zweimal, in der 10.-11. Trächtigkeitswoche und in der letzten Woche geimpft werden. Die orale Applikation von nicht-vermehrungsfähigem Material erfordert die tägliche Applikation ab der 13. Trächtigkeitswoche und ist damit und wegen der nötigen hohen Antigendosen nur begrenzt einsetzbar. In der Regel basieren die heute verwendeten Impfstoffe auf Pilusantigenen, weil aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse der Einsatz von Toxoidimpfstoffen noch nicht empfohlen werden kann (21).

3.4.3.2. Übertragbare Gastroenteritis (TGE)

In den USA wurde schon vor 30 Jahren versucht, die TGE mit der Verfütterung von Därmen infizierter Schweine an Muttersauen zu bekämpfen (34). Wenn dies spätestens zwei Wochen vor dem Abferkeln geschah, war es eine effektive Methode, die aber ebenso den großen Nachteil der Verbreitung von virulentem TGE-Virus und möglicherweise auch anderen pathogenen Erregern hatte (121). Diese Gefahr tritt auch bei Verwendung einer bakterienfreien Virus-suspension auf, die aus infektiösem Darmmaterial gewonnen wird und intracisternal appliziert wird (73) sowie auch bei der oralen Verabreichung von virulenten Stämmen (M3 und P1) (39), wenngleich dabei die Mortalitätsraten von 92 % auf 8 % sinken können. Außerdem stehen die positiven Ergebnisse von BOHL und Mitarbeitern (39) mit der M3-Vakzine im Gegensatz zu den Ergebnissen von MORILLA und Mitarbeitern (196), die nur mit dem virulenten Illinois-Stamm, nicht jedoch mit den M3-, M-LP- und M-HP-Stämmen erfolgreich waren.

Die erste Anwendung eines durch Passage in Schweinenierenzellkulturen attenuierten Stammes (P114) verlief wenig erfolgversprechend (39), was zum Teil auch darin begründet sein dürfte, daß parenteral geimpft wurde. Aber auch nach zweimaliger oral/intranasaler Anwendung des P114-Stammes mit zweimal 10^7 Plaques bildenden Einheiten bzw. mit der kommerziellen Vakzine zeigte sich ein nur ungenügender Schutz mit 100 % Morbidität und 25 % Mortalität, da das Virus die Enterozyten möglicherweise nur unzureichend infizierte (40; 41). Ein guter Schutzeffekt nach parenteraler Impfung mit virulentem Virus ist dagegen wahrscheinlich auf eine hämatogene Darminfektion zurückzuführen. Eine intramammäre Impfung mit dem Stamm P116 während der Laktation erzeugte jedoch unter anderem auch anhaltende IgA-Antikörpertiter, bei den Ferkeln kam es nur

zu milden Durchfällen, allerdings schieden sie 3-9 Tage nach der Sauenimpfung Virus mit dem Kot aus (244).

Auch in Japan wurde mit einem in Schweinenierenzellen passagierten Stamm gearbeitet (Stamm To-163), wobei die Vakzine in verschiedenen Kombinationen intramuskulär, nasal oder oral zweimal während der Trächtigkeit eingesetzt wurde (136). Es zeigte sich eine Abhängigkeit der Mortalitätsrate von der Dosierung des Impfstoffes sowie von der Applikationsart. Bei Verwendung von hochdosierten Vakzinen mit einem Titer von 8-9 TCID₅₀ starb keines der Ferkel nach Testinfektion. Erst bei einer Dosis von 9,3 TCID₅₀, die 60 Tage vor der Geburt intramuskulär sowie 14 Tage ante partum intranasal verabreicht wurde, ergab sich auch ein Schutz vor klinischen Erkrankungen. Offenbar läßt sich mit genügend hoher Dosis des Stammes To-163 die intramuskuläre Impfung nasal boostern, so daß sich ein guter Schutz ergibt, allerdings müssen noch Versuche an größerem Tiermaterial abgewartet werden.

Während obige Versuche nur bei TGE-seronegativen Sauen vorgenommen wurden, wurde die "Riemser"-Vakzine, hergestellt aus einem attenuierten cytopathogenen Stamm, in einem seropositiven Bestand eingesetzt, wodurch die Gesamtverlustrate von über 45 % auf 13 % gesenkt werden konnte (159). Die dabei angewandte parenterale Applikation ist aber nur in verseuchten Betrieben sinnvoll (parenterale Boosterung einer enteralen Immunität), die Neueinschleppung in einen seronegativen Bestand kann dadurch nicht verhindert werden (42; 117).

In Ungarn wurde eine Vakzine mit dem in Schweinenierenzellkulturen attenuierten Stamm CKp entwickelt. MOCSARI und Mitarbeiter (188) vakzinieren Sauen intranasal zwischen 9 und 27 Tagen ante partum mit einer Dosierung von 5 ml ($10^{6,5}$ TCID₅₀/ml). Die Autoren verfolgten den

virusneutralisierenden Antikörpertiter über die Säugeperiode. Aus einem konstant hohen Titer nach 5 Tagen leiteten sie einen ausreichenden Schutz für die bedrohten Ferkel ab, wobei die höchsten Antikörpermengen durch zweimalige Impfung im Abstand von 14 Tagen erreicht werden. Leider wurden mit der CKp-Vakzine keine Testinfektionen durchgeführt. Es fehlen auch Angaben über die aufgetretenen Antikörperklassen.

Bei der Immunogenitätsprüfung des am hiesigen Institut entwickelten Stammes Bl300, der als orale Muttertier-Vakzine 5 und 2 Wochen vor der Geburt in einer Dosis von 4×10^6 Plaque bildenden Einheiten/ml appliziert wurde, ergab sich, daß alle Ferkel eines Wurfes, die am 3. Lebenstag mit dem virulenten Stamm Miller testinfiziert wurden, geschützt waren. Beim Vergleich der verschiedenen Passagestufen ist die scheinbar geringer werdende Immunogenität möglicherweise auf die Verringerung der Stabilität gegenüber Magensäure zurückzuführen, was dadurch untermauert wird, daß der Stamm Bl300 gut immunogen ist und ein geeignetes Antikörperprofil (sIgA!) in der Milch erzeugt, wenn er in säurestabilen Kapseln appliziert wird (17). Unter Versuchsbedingungen zeigte sich bei der Verwendung einer Bl300-Vakzine eine geringe Mortalität von nur 10 %, auch wenn die Ferkel erst am 5. oder 10. Lebenstag testinfiziert wurden. Jedoch trat bei den meisten Ferkeln noch eine leichte bis mittelgradige Diarrhoe auf (113).

Obwohl der Stamm Bl300 gute Eigenschaften aufweist (gut immunogen, gering virulent, keine Ausscheidung über Kot und Nasensekret, Vermehrung in einem großen Teil des Jejunums), so steht doch dem Einsatz in der Praxis noch entgegen, daß die Vakzine aus schwer züchtbaren porcinen Schilddrüsenzellkulturen gewonnen werden muß und eine zweimalige Applikation bei der Sau mit dem Pillengeber in säurefesten Kapseln erforderlich ist (114; 117).

Zu ähnlich geringen Mortalitätsraten von 14 % und einer Morbidität von 62 % nach Testinfektion am 3. oder 4. Lebenstag gelangte WOODS (306) bei der Applikation seiner "small plaque"-Variante 8 und 2 Wochen vor der Geburt. Dabei spielte es keine Rolle, ob die Sauen oral/intranasal und/oder intramuskulär geimpft worden waren.

Versuche, die Muttertier-Immunisierung gegen die transmissible Gastroenteritis wegen der Antigenverwandtschaft zum Coronavirus der feline infektiösen Peritonitis (FIP) mit dem heterologen Virus durchzuführen, blieben bisher erfolglos. Es zeigte sich nur ein geringer Schutzeffekt (307).

GOUGH und Mitarbeiter (101) berichten über Versuche mit einer Spaltvakzine mit Adjuvantien, gewonnen aus einer Illinois-Vakzine. Obwohl dabei die TGE-freien und -seronegativen Sauen 6 und 2 Wochen vor der Geburt parenteral geimpft wurden, zeigte sich ein guter Schutzeffekt gegenüber einer Testinfizierung mit dem virulenten Illinois-Isolat. Die Mortalität sank von 73 % auf 4 %, und auch die Morbidität ließ sich auf 28 % drücken. Es wurde zwar keine Bestimmung der Immunglobulinklassen in der Milch vorgenommen, dennoch schließen die Autoren aufgrund noch unveröffentlichter Ergebnisse darauf, daß es sich überwiegend um sIgA handelte. Möglicherweise werden durch eine rasche Verteilung der löslichen Virusuntereinheiten im gesamten Organismus nicht nur die regionalen Lymphknoten stimuliert. Eine Aktivierung latenter Infektionen findet offenbar nicht statt. Es bleibt abzuwarten, ob mit dieser Spaltvakzine auch ein Schutz vor heterologen Stämmen erzielt werden kann. In den USA angebotene Vakzinen unterschiedlichster Art müssen in Vergleichsuntersuchungen erst noch auf ihre Wirksamkeit hin untersucht werden (117).

Bei uns ist derzeit noch keine kommerzielle Vakzine auf dem Markt, die Impfung kann deshalb noch nicht routinemäßig durchgeführt werden. Es sollten noch weitere Arbeiten abgewartet werden, und die Sauen mit Kombinationsvakzinen auch gegen andere schweinepathogene Viren des Intestinaltraktes, wie das Virus der Epizootischen Virusdiarrhoe, Rota- und Coronaviren, immunisiert werden (117). Man kann mit einiger Sicherheit annehmen, daß auch beim Schwein ein Zusammenwirken mehrerer Erreger, ähnlich wie beim Rind, zur Erkrankung führen kann.

3.4.3.3. Epizootische Virusdiarrhoe (EVD)

Gegen das verursachende Coronavirus ist die Entwicklung eines oralen Lebendimpfstoffes noch im Gange (170). Der Impfplan dürfte ähnlich sein wie bei der übertragbaren Gastroenteritis.

3.4.3.4. Rotavirusdiarrhoe

Bei Rotavirusinfektionen des Schweines besteht insofern eine andere Ausgangssituation als bei der TGE, da sowohl bei uns (18), als auch in den USA (42) die Bestände zu fast 100 % verseucht sind. Dadurch ergibt sich meist eine ausreichende passive maternale Immunität, bedingt durch eine kontinuierliche Aufnahme großer spezifischer Antikörpermengen. Offenbar spielen in enzootisch verseuchten Gebieten Rotavirusinfektionen erst mit ca. 3 Wochen eine Rolle, möglicherweise in Zusammenhang mit dem Syndrom der Steatorrhoe (115).

Aufgrund der natürlich vorhandenen Immunität ergibt sich die Möglichkeit der parenteralen Boosterimpfung. Allerdings berichteten BOHL und SAIF (42) bei Verwendung einer lebend-Zellkulturvakzine (Stamm OSU) von Virusausscheidungen der Ferkel ab dem 31. Tag, was sie auf eine ungenügende Immunität oder das Auftreten eines anderen

Serotyps zurückführten. Nach der Virusausscheidung bei den Ferkeln kommt es zu einem nochmaligen Titeranstieg der spezifischen Antikörper in der Sauenmilch. Nach Impfung einer Sau 7 Tage vor der Geburt lag der reziproke Titer im Milchdrüsensekret am ersten Tag bei 4200, fiel bis zum 28. Tag auf 120 und lag am 42. Tag bei 520.

Noch in Entwicklung befindliche orale Lebendimpfstoffe sollten wie bei TGE und EVD zweimal, 5 und 2 Wochen vor der Geburt appliziert werden (170), wobei Kombinationsvakzinen gegen TGE-, EVD-, Rota- und eventuell Pararotaviren anzustreben wären (117).

Tabelle 12: Muttertier-Schutzimpfungen beim Schwein
(MAYR et al., 1984; MAYR-BIBRACK 1984)

gegen	Art des Impfstoffes	Art Applikation (P=parenteral O=oral)	Modus	Bemerkungen
Aujeszkische Krankheit	Vaccine aus inaktiviertem Aujesky-Virus	P	Erstimmunisierung: 4.-8. Trächtigkeitswoche und spätestens in der 11. Woche ein zweites Mal Revaccination: Einmal während der 8.-4. Woche vor der Geburt	praxisreif
Leptospirose	Vaccine aus inaktivierten Erregern	P	Einmal zwischen der 12. und 13. Trächtigkeitswoche	praxisreif, jedoch er- schwerte Be- stands- diagnose
Porcine Parvovirose	Vaccine aus inaktiviertem Parvovirus	P	Erste Impfung kurz vor oder nach dem Belegen, zweite Impfung in der 4. Trächtigkeitswoche	praxisreif
Enterotoxämie	Toxoidvaccine	P	Erstimmunisierung: 2 Impfungen im Abstand von 2-5 Wochen, letztmals 2 Wochen vor der Geburt Revaccination: Einmal kurz vor dem Geburtsstermin	nur in ver- seuchten Gebieten
Ferkelruß	Autovaccine	P	Zweimal: 5 und 2 Wochen vor der Geburt	bewährt
Rhinitis atrophicans	Kombinationsvaccine aus inaktivierten Pasteurellen und Bordetellen	P	10. und 13. Trächtigkeitswoche	begrenzt wirksam
Rotlauf	Vaccine aus inaktivierten Erregern	P	Einmal zwischen der 14. und 15. Trächtigkeitswoche	unterschied- liche Erfolge
Virale Darmerkrankungen	Lebendimpfstoffe	O	11. und 14. Trächtigkeitswoche	gegen die über- tragbare Gastro- enteritis, praxisreif
Escherichia coli-Diarrhoe	Pilusantigene, Enterotoxine oder Derivate, inaktiviert	P	10.-12. Trächtigkeitswoche und 16. Trächtigkeitswoche	praxisreif
		O	Täglich während der 13.-16. Trächtigkeitswoche	begrenzt einsetzbar

3.5. Muttertier-Schutzimpfungen beim Hund

Die gebräuchlichen prophylaktischen Schutzimpfungen vermitteln beim Hund wie bei der Katze automatisch auch einen direkten Schutz des Feten vor Mißbildung und Abort nach systemischer Erkrankung der Mutter, als auch einen indirekten systemischen Schutz, der via Kolostrum und gering auch schon in utero übertragen wird (174). Spezielle Muttertier-Schutzimpfungen sind dagegen nur bei wenigen Erkrankungen möglich.

3.5.1. Canine Parvovirose

Die erst seit 1978 eigenständig auftretende Parvovirose des Hundes wird durch das CPV-2-Virus verursacht. Es handelt sich um eine zyklisch verlaufende Allgemeininfektion, die besonders durch Erbrechen und Durchfälle gekennzeichnet ist. In der Regel beginnt sie mit Lokalreaktionen im Gastrointestinaltrakt, erst sekundär kann sich dann auch eine Virusallgemeinkrankheit daraus entwickeln, bei der auch andere Organe wie der Herzmuskel und das Knochenmark betroffen sein können (170). Daneben wird von anderen Autoren noch die Möglichkeit diskutiert, daß der Darmtrakt nur das Manifestationsorgan einer zyklischen Infektionskrankheit darstellt (174).

Der Einsatz von Parenteralvakzinen (homolog oder heterolog) als Muttertier-Vakzine erscheint problematisch, da dadurch nur IgG-Serumantikörper im Muttertier und in der Milch hervorgerufen werden, die als Serumantikörper im Neonaten nur unzureichend vor einer lokalen Darminfektion schützen. Zudem fallen sie in der kritischen Zeit stark ab. Die daraus folgenden schlechten Ergebnisse beim Einsatz von Parenteralvakzinen lassen die Entwicklung von Muttertier-Schluckvakzinen, die sekretorische Antikörper in der Milch hervorrufen können, als sinnvoll erscheinen.

Die Impfung mit den heute verfügbaren inaktivierten Parenteralvakzinen auf homologer Basis sollte bei allen Tieren eines Zwingers ab der 6.-8. Lebenswoche wegen möglicher Störung durch maternale Antikörper mindestens dreimal im Abstand von 3-6 Wochen durchgeführt werden. Nach dieser Grundimmunisierung müssen regelmäßige, jährliche Wiederholungsimpfungen bei allen Tieren erfolgen. Trächtige Hündinnen erhalten zusätzlich in der Mitte der Trächtigkeit eine Auffrischungsimpfung (170).

Die durch die Parenteralvakzine entstehende, immunologische Lücke muß allerdings durch spezielle Impfprogramme überwunden werden. ACKERMANN und GRUSCHKAU (2) impften 7 Wochen alte, von immunen Müttern stammende Welpen, innerhalb einer Woche viermal aktiv. Die höheren Serumantikörper so geimpfter Welpen sind jedoch zum kritischen Zeitpunkt für eine primär lokal ablaufende Infektion kaum von Nutzen. Zudem wurden in diesen Versuchen keine Testinfektionen vorgenommen. Die Vorverlegung des Beginns der Grundimmunisierung auf die 5. Lebenswoche, wie sie ACREE und Mitarbeiter (3) vorschlagen, erscheint sehr problematisch, da zudem auch noch Vakzinen auf vermehrungsfähiger Basis verwendet wurden. Eventuelle Erfolge können mit einem paramunisierenden Effekt erklärt werden. Solange noch keine orale Vakzinen zur Verfügung stehen, erscheint die Überwindung der immunologischen Lücke mit mehrmaliger Paramunisierung sinnvoller (174; 175).

3.5.2. Infektiöses Welpensterben

Das canine Herpesvirus ist ein Hauptverursacher dieser verlustreichen Aufzuchtkrankheit, wenngleich ganz unterschiedliche mikrobielle und nicht-mikrobielle Faktoren dabei mitbeteiligt sein können.

In der Schweiz wurde in zwei Zwingern eine Vakzine, die mit Gammastrahlen inaktivierte Herpesviren und 0,0125 %

Saponin enthält, versuchsweise ein- oder zweimal angewandt. Es zeigte sich bei 15 von insgesamt 36 geimpften Tieren ein 4facher Titeranstieg und bei 6 Tieren ein 2facher Titeranstieg. Die restlichen Tiere zeigten keine Serokonversion, wobei der Anteil solcher Tiere in dem Zwinger, in dem nur einmal geimpft wurde, deutlich höher war. In München wurde dieselbe Vakzine in einem "Problem-zwinger" simultan mit dem Paramunitätsinducer "PIND-AVI" angewandt. Der Titeranstieg fiel dabei noch deutlicher aus, wenngleich ein anderer Neutralisationstest durchgeführt wurde (86).

Eine praxisreife Muttertier-Vakzine steht jedoch derzeit noch nicht zur Verfügung (175). Neben der Minimierung nicht-mikrobieller, die Krankheit begünstigender Faktoren, wirkt sich aber auch die Paramunisierung von Hündinnen in der letzten Trächtigkeitswoche mit dem Inducer PIND-AVI neben der Paramunisierung der neugeborenen Welpen positiv auf die Mortalität aus: Beim Einsatz eines solchen Paramunisierungsprogrammes in den Jahren 1974-1980 konnte die Mortalität in verseuchten Zwingern von 71,3 % auf 2,6 % gesenkt werden (173).

3.5.3. Zwingerhusten

Gegen diese Erkrankung werden keine echten Muttertier-Schutzimpfungen durchgeführt, weil nicht primär Feten oder Neugeborene geschützt werden müssen. Dennoch soll das Impfprogramm, in das auch trächtige Tiere einbezogen sind, in diesem Zusammenhang nicht unerwähnt bleiben, da es bei korrekter Anwendung die allgemeine Mortalität in der Neugeborenenphase günstig beeinflussen kann:

Es handelt sich um eine infektiöse Faktorenkrankheit des Respirationstraktes, die vor allem in der kalten Jahreszeit und in der intensiven Zwingerhaltung mit starker Fluktuation von Hunden auftritt. Als "Leitkeime" werden

Reoviren (Typ 3), Parainfluenza-2-Viren und humane Influenzaviren (H3N2) neben Sekundärerregern wie Herpesviren und Adenoviren und Bakterien (Bordetellen) angesehen.

Funktionell-synergistische Kombinationsvakzinen, die obige Leitkeime enthalten, sollten in Zuchtwinger- und Einzelhaltung bei der jährlichen Wiederholungsimpfung so eingesetzt werden, daß der Impftermin möglichst nahe an der Hauptwurfperiode zu liegen kommt, um den Welpen möglichst hohe Antikörpermengen zu vermitteln (173).

Tabelle 13: Muttertier-Schutzimpfungen bei der Hündin
(MAYR-BIBRACK, 1982 und MAYR et al., 1984)

en	Art des Impfstoffes	Applikation		Bemerkungen
		Art	Modus	
Parvovirose Hundes	Vaccine aus inaktivierten caninen Parvoviren	parenteral	Revaccination der trächtigen Hündinnen vorwiegend in der Mitte der Trächtigkeit durch 1 Auffrischungsimpfung	in der Praxis bewähr
Welpensterben, bedingt durch Infektion mit Herpesvirus canis	Vaccine aus inaktiviertem Herpesvirus	parenteral	1. Immunisierung in der Mitte der Trächtigkeit 2. Immunisierung ca. 2 Wochen vor dem Wurftermin	in der Entwicklung
Welpenstaupe (eine echte Muttertier- Schutzimpfung)	funktionell-synergistische Kombinationsvaccine auf der Basis inaktivierter Leitkeime	parenteral	Revaccination der trächtigen Hündin vor Beginn der Wurf- periode oder notfalls während der Trächtigkeit durch eine Auffrischungsimpfung	in der Praxis bewähr (Candiflu ^R , Behring)

3.6. Muttertier-Schutzimpfungen bei der Katze

Echte Muttertier-Schutzimpfungen bei der Katze gibt es derzeit nicht, aber zumindest im Hinblick auf das "fading kitten syndrome" wäre eine Muttertier-Impfung nötig.

Die Sterblichkeit junger Kätzchen wird als Teil des "kitten mortality complex", der auch Fruchtbarkeitsstörungen und Erkrankungen erwachsener Katzen mit sich bringt, angesehen. Sie wird meist durch das "fading kitten syndrome" repräsentiert, wobei lebensschwache Kätzchen geboren werden, die in einigen Stunden sterben oder scheinbar gesunde Neugeborene, die nach Tagen oder Wochen plötzlich niedergeschlagen sind oder an akutem kongestivem Herzversagen sterben. Ein Teil der Sterblichkeit während der Aufzucht ist jedoch auf die feline infektiöse Peritonitis zurückführbar (270). Die genaue Ätiologie des "kitten mortality complex" ist noch unbekannt, jedoch ist die Bedeutung von Herpesviren (feline Panleukopenie) und Onkovirus (Katzenleukose) nachgewiesen. Unklar ist in diesem Zusammenhang die Rolle des Coronavirus der feline infektiösen Peritonitis (FIP) als Mitverursacher des "kitten mortality complex" (270).

Erkrankungen des Respirationstraktes werden besser unter dem Begriff des "Katzenschnupfen-Syndroms" zusammengefaßt, wobei Rhinotracheitis- und Caliciviren mit ca. 80 % am Infektionsgeschehen beteiligt sind. Die restlichen 20 % werden durch andere Viren und Bakterien verursacht, aber auch nichtinfektiöse Faktoren spielen eine Rolle. Aufgrund dieser Tatsache ist für befriedigende Erfolge die Entwicklung von funktionell-synergistischen Kombinationsvakzinen notwendig (170). Eine weitere Verbesserung der Situation könnte durch eine lokale Muttertier-Schutzimpfung mit geeigneten Impfstoffen erreicht werden (174).

Die Panleukopenie der Katze wird durch felines Parvovirus verursacht und stellt eine akute Allgemeinerkrankung dar, die bei ungeschützten Tieren hohe Verluste nach Durchfall, Erbrechen, Leukopenie und Fieber fordert, wobei bei neugeborenen Kätzchen auch zentralnervöse Erscheinungen auftreten können (Ataxien). Wie das canine und porcine Parvovirus vermag auch das feline die Plazentaschranke zu überwinden und kann somit auch schon die Feten schwer schädigen. Somit zielt die Muttertier-Impfung sowohl auf einen direkten als auch indirekten Schutz. Zur Muttertier-Schutzimpfung können nur Vakzinen auf inaktivierter Basis verwendet werden, da attenuiertes Impfvirus die Plazentaschranke überwinden und den Feten schwer schädigen kann. Die Impfung erfolgt zusätzlich zum normalen Impfablauf in der Mitte der Trächtigkeit (174). Tabelle 14 zeigt das Impfschema bei der Panleukopenie der Katze einschließlich der Muttertier-Impfung.

Die feline infektiöse Peritonitis (FIP) ist eine subakut oder chronisch verlaufende Erkrankung von Katzen aller Altersstufen, die durch ein Coronavirus hervorgerufen wird. Es bestehen sehr enge antigenetische Beziehungen zum Virus der TGE und zum caninen Coronavirus, dennoch ist eine heterologe Immunisierung der Katze mit diesen Viren nicht möglich. Dennoch sind die Coronaviren des Schweines und des Hundes infektiös und können Antikörper erzeugen, jedoch kommt es nur durch Antikörper gegen felines Coronavirus zu einer erhöhten Anfälligkeit gegen den Ausbruch der letalen Krankheitsform aufgrund von immunpathologischen Vorgängen (33). Allerdings erkrankt nicht jede Katze mit Antikörpern gegen felines Coronavirus an der tödlichen Krankheit. Ein Impfstoff gegen diese Katzenkrankheit steht derzeit noch nicht zur Verfügung, da eine Impfung mit felinem Coronavirus paradoxerweise die immunpathologische Krankheit auslösen kann, während Coronaviren anderer Spezies nicht schützen (33).

Das feline Leukosevirus (FeLV) kann als infektiöses Virus bei Katzen aller Altersstufen neoplastische und nicht-neoplastische Krankheiten verursachen. Zu den neoplastischen Krankheiten zählt das Lymphosarkom und degenerative Erkrankungen wie die Leukämie, während zu den nicht-neoplastischen Erkrankungen die aplastische Anämie und die FeLV-assoziierten Krankheiten zählen. Letztere werden vor allem durch den immun-suppressiven Effekt des FeLV-Virus ausgelöst. Antigenetisch eng verwandt mit dem FeLV-Virus ist das Feline Sarkomvirus (FeSV). Beide Viren induzieren auf der Oberfläche infizierter Zellen das "feline oncornavirus-associated cell membran antigen" (FOCMA), ohne daß dieses Antigen Bestandteil der Viren ist. Virusneutralisierende Antikörper gegen FeLV und Antikörper gegen FOCMA-Antigen werden von trächtigen Kätzinnen auf ihre Jungen übertragen, wodurch diese sicher vor einer Testinfektion im Alter von 2 Wochen einschließlich einer Onkogenese geschützt sind (122). In dieser Arbeit wurden auch 10 trächtige Kätzinnen bis zu fünfmal pro Woche mit einem Impfstoff auf inaktivierter Basis geimpft, jedoch wurden damit keine virusneutralisierenden und auch keine FOCMA-Antikörper hervorgerufen. 18 von 19 Kätzinnen zeigten nach Testinfektion eine Virämie und erkrankten. Auch andere Impfstoffe führten nicht zum Erfolg, da sie die immunsuppressive p15E-Komponente der Virushülle enthielten.

Von den Norden Laboratories (Nebraska) wurde in Zusammenarbeit mit der Ohio State University (Olsen und Mitarbeiter) eine multiple subunit-Vakzine entwickelt, die das immunogene gp70-FeLV- und das feline Onkornavirus assoziierte Zellmembran-Antigen FOCMA enthält, in der aber keine p15E-Aktivität mehr vorhanden ist. Die Impfung erfolgt intramuskulär zweimal im Abstand von 2-3 Wochen und nach 2-4 Monaten ein drittes Mal. Diese Vakzine schützt Katzen

unter extremen Testbedingungen zu 80 % vor persistierender FeLV-
Virämie und zu 92 % vor Tumortransformation (Produkt-
information Norden News, 1985). Als Leukocell^R wird diese
Vakzine in Europa auf den Markt kommen, allerdings ist sie
noch nicht für die Impfung während der Trächtigkeit
zugelassen. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob diese
Vakzine effektiv und ohne Gefahr als Muttertier-Vakzine
eingesetzt werden kann.

Tabelle 14: Muttertier-Schutzimpfungen bei der Katze
(MAYR et al., 1984)

gegen	Art des Impfstoffes	Applikation		Bemerkungen
		Art	Modus	
Panleukopenie der Katze	Vaccine aus inakti- viertem Virus	parenteral	Revaccination der trächtigen Katzen je nach Immunstatus 1-2 Impfungen im Abstand von 4 Wochen in der Mitte der Trächtigkeit	in der Praxis bewährt
Leukämie/ Leukose der Katze	funktionell-synergi- stische subunit- Kombinationsvaccine	parenteral	Revaccination während der Trächtigkeit	in der Diskussion

4. Zusammenfassung

Zum Verständnis der Muttertier-Schutzimpfungen werden zuerst die immunologischen Grundlagen und anschließend die praktischen Anwendungsgebiete bei Wiederkäuer, Pferd, Schwein, Hund und Katze analysiert.

Die Muttertier-Schutzimpfung dient ante partum dem Schutz des heranwachsenden Foetus und post partum der Gesundheit des Neugeborenen. Für den Schutz von Embryo und Foet sind systemische Abwehrmechanismen von Bedeutung, die besonders bei Hund und Katze in nennenswertem Umfang die Plazentaschranke überwinden können. In Abhängigkeit von dem tierartlich unterschiedlichen Reifegrad der foetalen Abwehrsysteme sind daneben auch gewisse immunologische Reaktionen des Foet möglich. Beim Schutz in der Neugeborenenphase muß unterschieden werden zwischen Abwehrreaktionen, die lokale Krankheiten verhindern und solchen, die systemische Krankheiten unterbinden.

Bei den Schutzmechanismen, die die Mutter auf das Neugeborene überträgt, handelt es sich nicht nur um spezifische (Immunität), sondern auch um unspezifische (Paramunität) Schutzfaktoren. Die spezifischen Schutzfaktoren unterteilt man in Antikörper (humorale und sekretorische) und zelluläre (T-Zell-abhängige) Aktivitäten. Daneben gehören zu den Immunmechanismen noch Transferfaktoren.

Zu den unspezifischen Abwehrfaktoren, die von der Mutter auf das Neugeborene übertragen werden, gehören neben einer Fülle humoraler Faktoren (Interferone, Lymphokine, Vitamin-bindende Proteine etc.) auch zelluläre Elemente wie Leukozyten, O-Zellen und Makrophagen.

Die Muttertier-Schutzimpfungen müssen bezüglich Herstellung und Applikation der Impfstoffe so angelegt sein, daß jeweils diejenigen Abwehrmechanismen in der Mutter stimuliert werden, die für die Abwehr der betreffenden Krankheit, gegen die geschützt werden soll, essentiell sind.

Im zweiten Teil der Arbeit werden Herstellung und Anwendung der einzelnen Muttertier-Impfstoffe bei Rind, Schaf, Ziege, Pferd, Schwein, Hund und Katze besprochen. Auf die neuen Muttertier-Schutzimpfungen vor allem gegen die durch Mischinfektionen bedingten Diarrhoen beim Rind, gegen Ecthyma contagiosum beim Schaf, gegen das canine Welpensterben und gegen die feline Leukämie/Leukose wird besonders hingewiesen, außerdem werden neue Entwicklungsmöglichkeiten diskutiert.

Summary

Dam vaccination: Theoretical basics - practical application

For understanding dam vaccinations, the immunologic basis is analysed before the practical application-possibilities in ruminant, horse, pig, dog and cat.

Before birth, dam vaccinations are useful for protecting the growing fetus and after birth for the health of the newborn. For the protection of the embryo and fetus, systemic defence mechanisms are of importance, which are especially in dogs and cats able to pass in worth mentioning amounts the placental barrier. Dependent on the species specific maturity degree of the fetal defence systems, also certain immunologic reactions of the fetus are possible. Concerning the protection during the newborn stage, it has to be differentiated between defence reactions, which prevent local diseases and others, which prevent systemic diseases.

The defence mechanisms, which the mother transfers to the newborn, are not only specific (immunity), but also non-specific (paramunity) protecting factors. The specific protecting factors are subdivided in antibodies (humoral and secretory) and cellular (T-cell dependent) activities. Also, transfer factors are part of the immune mechanisms.

Non-specific factors, which are transferred by the mother to the newborn are also, besides numerous humoral factors (interferons, lymphokines, vitamin-binding proteins, etc.) cellular elements like leucocytes, O-cells and macrophages.

Referring to the production and application of the vaccines, dam vaccinations have to be accomplished in a way that always those defence mechanisms in the mother are stimulated, which are essential for the protection against the referring disease.

In the second part of the paper, production and application of the different dam vaccines in the neat, sheep, goat, horse, pig, dog and cat are discussed. It is pointed at the new dam vaccinations especially against the diarrheas in the neat, which are caused by mixed infections, against ecthyma contagiosum in the sheep, against the infectious deaths of puppies and against the feline leukemia, besides new development possibilities are discussed.

- 1 ABOU-YOUSSEF, M.H. and M. RISTIC, 1972: Distribution of antibodies to transmissible gastroenteritis virus in serum and milk of sows: Isolation and identification of the immunoglobulin classes of swine serum and milk.
Am. J. Vet. Res. 33, 975-979.
- 2 ACKERMANN, O., H. GRUSCHKAU, 1981: Immunisierung von Hundewelpen gegen Parvovirose in infizierten Beständen.
Die Blauen Hefte 64, 163-166.
- 3 ACREE, W.M., B.G. EDWARDS, R.H. FULKER, D.M. BANDY, 1983: Further studies on canine parvovirus maternal immunity and successful vaccination in kennel situations.
Vet. Medicine 78, 913-916.
- 4 ACRES, S.D.; R.E. ISAACSON, L.A. BABIUK, R.A. KAPITANY, 1979: Immunization of calves against enterotoxigenic colibacillosis by vaccinating dams with purified K99-antigen and whole cell bacterins.
Infect. Immun. 25, 121-126.
- 5 ACRES, S.D., A.J. FORMAN, R.A. KAPITANY, 1982: Antigen-extinction profile in pregnant cows, using a K99-containing whole-cell bacterin to induce passive protection against enterotoxigenic colibacillosis of calves.
Am. J. Vet. Res. 43, 569-575.
- 6 AKKERMANS, J.P.W.M., R.M.S. WIRAHADIREDDA, P.R. RONDHUIS, J. JAKUBIK, 1979: Vaccination experiments in cattle with a live and with an inactivated aujeszky's disease virus vaccine.
Zbl. Vet. Med. B 26, 49-60.

- 7 ALLEN, W.D. and P. PORTER, 1973: Localization by immunofluorescence of secretory component and IgA in the intestinal mucosa of the young pig. *Immunology* 24, 365-374.
- 8 ALTMANN, K. and T.K.S. MUKKUR, 1983: Passive immunization of neonatal lambs against infection with enteropathogenic *Escherichia coli* via colostrum of ewes immunised with crude and purified K99-pili. *Res. Vet. Sci.* 35, 234-239.
- 9 AMTSBERG, G., 1978: Infektionsversuche mit *Staphylococcus hyicus* an aktiv und passiv immunisierten Schweinen. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 91, 201-206.
- 10 ANDERSON, J.W., 1969: Ultrastructure of the placenta and fetal membranes of the dog. I. The placental labyrinth. *Anat. Rec.* 165, 15-36.
- 11 ANDRESEN von, U., D.V. HORSTEN, B. WIECHA, 1984: Die IBR-Infektion der Saugkälber und ihre Bekämpfung durch Muttertiervakzination mit Vacobovin^R. *Tierärztl. Umschau* 39, 11-20.
- 12 ANDRIES, K., M.B. PENSAERT, J. VANDEPUTTE, 1978: Effect of experimental infection with pseudorabies (ajeszky's disease) virus on pigs with maternal immunity from vaccinated sows. *Am. J. Vet. Res.* 39, 1282-1285.
- 13 ARDANS, A.A., 1982: Immunoprophylaxis in the horse. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 181, 1150-1153.

- 14 ARLOING, CORNEVIN et THOMAS, 1882: Sur la persistance des effets de l'inoculation preventive contre le charbon symptomatique et sur la transmission de l'immunité de la mère à son produit dans l'espece bovine.
Compt. rend. Acad. Sci. 94, 1396-1397.
- 15 BAARS, J.C., M.F. DE JONG, P.K. STORM, H. WILLEMS, A. PENNING, 1982: Atrophic rhinitis and its control with an adjuvant vaccine consisting of B. bronchiseptica and P. multocida strains.
Proc. IPVS-congress, Mexico City.
- 16 BACHMANN, P.A., B.E. SHEFFY, J.T. VAUGHAN, 1975: Experimental in utero infection of fetal pigs with a porcine parvovirus.
Infect. Immun. 12, 455-460.
- 17 BACHMANN, P.A. und R.G. HESS, 1978: Versuche zur Entwicklung einer Immunprophylaxe gegen die übertragbare Gastroenteritis (TGE) der Schweine. II. Immunogenität des Stammes B1 im Verlauf von Serienpassagen.
Zbl. Vet. Med. B 25, 52-61.
- 18 BACHMANN, P.A., R.G. HESS, T. H NICHEN, 1979: Isolierung und Identifizierung von Rotaviren als Durchfallerreger bei Ferkeln und deren Verbreitung beim Schwein in der Bundesrepublik Deutschland.
Tierärztl. Umschau 34, 825-828.
- 19 BACHMANN, P.A., 1980: Infektionsrisiken für das Neugeborene.
Fortschr. Vet. Med. 30, 61-69.

- 20 BACHMANN, P.A. and R.G. HESS, 1982: Comparative aspects of pathogenesis and immunity in animals. In: Virus infections of the gastrointestinal tract. Hrsg. D.A.J. Tyrrell and A.S. Kapikian, S. 361-397, Marcel Dekker Inc., New York.
- 21 BACHMANN, P.A., W. EICHHORN, R.G. HESS, 1982: Aktive Mutterschutzimpfung: Passive Immunisierung von Neugeborenen. Tierärztl. Umschau 37, 684-703.
- 22 BACHMANN, P.A., 1983: Muttertierschutzimpfung gegen lokale Infektionskrankheiten. Fortschr. Vet. Med. 37, 40-54.
- 23 BACHMANN, P.A., G. BALJER, X. GMELCH, W. EICHHORN, P. PLANK, A. MAYR, 1984: Vaccination of cows with K99 and rotavirus antigen: Potency of K99-antigen combined with different adjuvants in stimulating milk antibody secretion. Zbl. Vet. Med. B 31, 660-668.
- 24 BACHMANN, P.A., W. EICHHORN, G. BALJER, H. WOERNLE, J. WIEDA, P. PLANK, W. BECKER, A. MAYR, 1985: Muttertierimpfung gegen Diarrhoen bei Kälbern: Ergebnisse eines Feldversuches. Tierärztl. Umschau 40, 8-14.
- 25 BADET, M.T., P. CHATEAUREYNAUD, G. MAYER, 1983: Immunitary relations between mother and embryo during gestation. A comparative study in lower und higher vertebrates. Develop. Comp. Immun. 7, 731-734.

- 26 BAGLEY, C.V. and J.W. CALL, 1979: Vaccination of the dam by the intramuscular or deep subcutaneous route to prevent neonatal calf enteric colibacillosis. Am. J. Vet. Res. 40, 1285-1287.
- 27 BAINTRER, K., 1976: The physiological role of colostral trypsin inhibitor. Experiments with lambs. Acta vet. Acad. Sci. Hung. 26, 405-413.
- 28 BALFOUR, A. and E.A. JONES, 1975: The binding of IgG to human placental membranes. In: Immunobiology of trophoblast. Hrsg. Edwards R.G., C.W.S. Howe, M.H. Johnson, S. 61-75, Cambridge University Press, London.
- 29 BALJER, G., 1977: Erfahrungen mit der oralen Schutzimpfung von Kälbern gegen Escherichia coli. Tierärztl. Umschau 32, 527-532.
- 30 BALJER, G. und P.A. BACHMANN, 1980: Nachweis enteropathogener Escherichia coli-Stämme und Rotaviren in Kotproben von Kälbern mit Diarrhoe. Zbl. Vet. Med. B 27, 608-615.
- 31 BALJER, G., 1985: Pathogenese, Klinik und Diagnose der wichtigsten bakteriell bedingten Enteritiden beim Tier. Tierärztl. Prax. 13, 141-150.
- 32 BANKS, K.L., 1982: Host defense in the newborn animal. J. Amer. Vet. Med. Ass. 181, 1053-1056.
- 33 BARLOUGH, J.E. and C.A. STODDART, 1984: Feline infectious peritonitis. Cornell Feline Health Center- Information Bulletin 6, 2-6.

- 34 BAY, W.W., L.P. DOYLE, L.M. HUTCHINGS, 1953: Transmissible gastroenteritis of swine - a study of immunity.
J. Am. Vet. Med. Ass. 122, 200-202.
- 35 BERGELAND, M.E., 1975: Clostridial infections. In: Diseases of swine, 4. Auflage,
Hrsg. H.W. Dunne und A.D. Leman, S. 525-540, Iowa State University Press.
- 36 BIENENSTOCK, J., M. McDERMOTT, D. BEFUS, 1979: A common mucosal immune system. In: Immunology of breast milk.
Hrsg. P.L. Ogra and D. Dayton, S. 91-104, Raven Press, New York.
- 37 BJOERKMAN, N. und G. BLOOM, 1957: On the fine structure of the fetal-maternal junction in the bovine placentome.
Z. Zellforsch. 45, 649-659.
- 38 BJOERKMAN, N. and T.H. SCHIEBLER, 1982: Introduction. In: Structural and functional organization of the placenta.
Hrsg. P. Kaufmann and B.F. King. 1-3, Karger, Basel/New York.
- 39 BOHL, E.H., R.K.P. GUPTA, M.V.F. OLQUIN, L.J. SAIF, 1972: Antibody responses in serum, colostrum, and milk of swine after infection or vaccination with transmissible gastroenteritis virus.
Inf. Immunity 6, 289-301.
- 40 BOHL, E.H. and L.J. SAIF, 1975: Passive immunity in transmissible gastroenteritis of swine: Immunoglobulin characteristics of antibodies in milk after inoculating virus by different routes.
Infect. Immun. 11, 23-32.

- 41 BOHL, E.H., G.T. FREDERICK, L.J. SAIF, 1975: Passive immunity in transmissible gastroenteritis of swine: intramuscular injection of pregnant swine with a modified live-virus vaccine.
Am. J. Vet. Res. 36, 267-271.
- 42 BOHL, E.H. and L.J. SAIF, 1981: Passive immunity against enteric viral infections of piglets.
In: The mucosal immune system.
Hrsg. F.J. Bourne, S. 259-281.
Curr. Top. Vet. Med. Anim. Sci. 12.
- 43 BONNABEAU, R.C., 1983: Edward Jenner and the advent of vaccination.
Minn. Med. 66, 331-333.
- 44 BOSTEDT, H., 1983: Muttertierimpfungen bei Schaf und Ziege zum Schutze des Neugeborenen.
Tierärztl. Umschau 38, 800-804.
- 45 BOURNE, F.J., 1973: Symposium on "nutrition of the young farm animal". The immunoglobulin system of the suckling pig.
Proc. Nutr. Soc. 32, 205-215.
- 46 BOURNE, F.J., T.J. NEWBY, J.W. CHIDLOW, 1975: The influence of route of vaccination on the systemic and local immune response in the pig.
Res. Vet. Sci. 18, 244-248.
- 47 BRAMBELL, C.E., 1933: Allantochorionic differentiation of pig.
Am. J. Anat. 52, 397-459.
- 48 BRAMBELL, F.W.R., 1966: The transmission of immunity from mother to young and the catabolism of immunoglobulins.
Lancet II, 1087-1093.

- 49 BRAMBELL, F.W.R., 1970: The transmission of passive immunity from mother to young. In: *Frontiers of biology* 18, Hrsg. A. Neuberger and E.L. Tatum, S.1-323, North-Holland publishing company, Amsterdam-London.
- 50 BRANDON, M.R. and A.K. LASCELLES, 1971: Relative efficiency of absorption of IgG₁, IgG₂, IgA and IgM in the newborn calf. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 49, 629-633.
- 51 BRANDTZAEG, P. and K. BAKLIEN, 1977: Intestinal secretion of IgA and IgM: a hypothetical model. In: *Immunology of the gut*. Ciba Found Symp. 46, pp. 77. Elsevier Excerpta Medica, N. Holl., Amsterdam.
- 52 BRIDGER, J.C. and J.F. BROWN, 1981: Development of immunity to porcine rotavirus in piglets protected from disease by bovine colostrum. *Infect. Immun.* 31, 906-910.
- 53 BRIDGER, J.C. and J.F. BROWN, 1984: Antigenic and pathogenic relationships of three bovine rotaviruses and a porcine rotavirus. *J. gen. Virol.* 65, 1151-1158.
- 54 BURCKHARDT, A.E., 1879: Zur intrauterinen Vaccination. *Deutsch. Arch. klin. Med.* 24, 506-509.
- 55 CASTRUCCI, G., F. FRIGERI, M. FERRARI, V. CILLI, F. CALEFFI, V. ALDROVANDI, A. NIGRELLI, 1984: The efficacy of colostrum from cows vaccinated with rotavirus in protecting calves to experimentally induced rotavirus infection. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 7, 11-18.

- 56 CEPICA, A. and J.B. DERBYSHIRE, 1984: Antibody-dependent and spontaneous cell-mediated cytotoxicity against transmissible gastroenteritis virus infected cells by lymphocytes from sows, fetuses and neonatal piglets.
Can. J. Comp. Med. 48, 258-261.
- 57 CHANG, C.C., A.J. WINTER, N.L. NORCROSS, 1981: Immune response in the bovine mammary gland after intestinal, local, and systemic immunization.
Infect. Immun. 31, 650-659.
- 58 CHAOUAT, G. and J.P. KOLB, 1984: Immunoactive products of murine placenta. II.-Afferent suppression of maternal cell-mediated immunity by supernatants from short-term cultures of murine trophoblast-enriched cell suspensions.
Ann. Immunol. (Inst. Pasteur) 135 C, 205-218.
- 59 CHARDONNENS, X. and M. JEANNET, 1980: Lymphocyte-mediated cytotoxicity and humoral antibodies in human pregnancy.
Int. Archs. Allergy appl. Immun. 61, 467-471.
- 60 CHAUVEAU, A., 1889: Sur les proprietes vaccinales des microbes cidavant pathogenes, transformes en microbes simplement saprogenes, destitues de toutes proprietes virulentes.
Compt. rend. Acad. Sci. 108, 319-324.
- 61 CHIDLOW, J.W. and P. PORTER, 1977: Uptake of maternal antibody by the neonatal pig following intramuscular and intramammary vaccination of the preparturient sow.
Res. Vet. Sci. 23, 185-190.

- 62 CHIDLOW, J.W. and P. PORTER, 1978: The role of oral immunization in stimulating E.coli antibody of the IgM-class in porcine colostrum.
Res. Vet. Sci. 24, 254-257.
- 63 CHIDLOW, J.W., J.A. BLADES, P. PORTER, 1979: Sow vaccination by combined oral and intramuscular antigen: a field study of maternal protection against neonatal E.coli enteritis.
Vet. Rec. 105, 437-440.
- 64 COMLINE, R.S., R.W. POMEROY, D.A. TITCHEN, 1953: Histological changes in the intestine during colostrum absorption.
J. Physiol. Lond. 122, 6P.
- 65 CONCHA, C., O. HOLMBERG, B. MOREIN, 1978: Proportion of B- and T-lymphocytes in normal bovine milk.
J. Dairy Res. 45, 287-290.
- 66 CONNER, G.H., M. RICHARDSON, G.R. CARTER, 1973: Prenatal immunization and protection of the newborn: Ovine and bovine fetuses vaccinated with E.coli-Antigen by the oral route and exposed to challenge inoculum at birth.
Am. J. Vet. Res. 34, 737-741.
- 67 CONTREPOIS, M., J.P. GIRARDEAU, H.C. DUBOURGUIER, P. GOUET, D. LEVIEUX, 1978: Specific protection by colostrum from cows vaccinated with the K99-antigen in newborn calves experimentally infected with E.coli Ent⁺ K99⁺.
Ann. Rech. Vet. 9, 385-388.
- 68 COOPER, B.J., C.E. CARMICHAEL, M.J.G. APPEL, H. GREISEN, 1979: Canine viral enteritis. II. Morphologic lesions in naturally occurring parvovirus infection.
Cornell Vet. 69, 134-144.

- 69 CRAGO, S.S. and J. MESTECKY, 1984: Human colostrum cells. II. Response to mitogens.
Cell. Immunol. 86, 222-229.
- 70 CRAIG, S.W. and J.J. CEBRA, 1971: Peyer's patches: an enriched source of precursors for IgA-producing immunocytes in the rabbit.
J. exp. Med. 134, 188-200.
- 71 DALLING, T. and J.H. MASON, 1928: Zitiert bei PARISH, 1965.
- 72 DEMPSEY, E.W., G.B. WISLOCKI, E.C. AMOROSO, 1955: Electron microscopy of the pigs placenta, with especial reference to the cell membranes of the endometrium and chorion.
Amer. J. Anat. 96, 65-102.
- 73 DJURICKOVIĆ, S. and J. THORSEN, 1970: Experimental immunisation of sows against transmissible gastroenteritis. I. Immunisation with a bacteria-free suspension of transmissible gastroenteritis virus prepared from the intestines of infected pigs.
Vet. Rec. 87, 62-64.
- 74 DOBREȘCU, L. and C. HUYGELEN, 1976: Protection of piglets against neonatal E.coli enteritis by immunization of the sow with a vaccine containing heat-labile enterotoxin (LT). I. Protection against experimentally induced diarrhoea.
Zbl. Vet. Med. B 23, 79-88.
- 75 DOBRESCU, L. und N. ZYGRAICH, 1978: Wirksamkeits-Prüfung einer Vakzine mit einem thermolabilen (LT) Enterotoxin gegen die Colidiarrhoe der Ferkel.
Tierärztl. Umschau 33, 265-269.

- 76 DODIN, A. 1983: Historique de vaccinations.
Therap. Umschau 40, 184-186.
- 77 DORNER, F., P. MAYER, R. LESKOVA, 1980: Immunity to
Escherichia coli in piglets: The role of colostral
antibodies directed against heat labile enterotoxin
in experimental neonatal diarrhoea.
Zbl. Vet. Med. B 27, 207-221.
- 78 DOYLE, L.P. and L. HUTCHINGS, 1946: A transmissible
gastroenteritis in pigs.
J. Amer. Vet. Med. Ass. 108, 257-259.
- 79 DREW, P.A., O.M. PETRUCCO, D.J.C. SHEARMAN, 1984: A
factor present in human milk, but not colostrum,
which is cytotoxic for human lymphocytes.
Clin. Exp. Immunol. 55, 437-443.
- 80 EHRLICH, P., 1892: Über Immunität durch Vererbung und
Säugung.
Z. Hyg. Inf. 12, 183-203.
- 81 EICHHORN, W., 1981: Verlängerung der Ausscheidung von
Rotavirusantikörpern mit der Milch frischlaktie-
render Rinder durch parenterale Vakzination.
Vet. Med. Diss., München.
- 82 EICHHORN, W., P.A. BACHMANN, G. BALJER, P. PLANK,
P. SCHNEIDER, 1982: Vakzinierung hochträchtiger
Rinder mit einem kombinierten Rotavirus/E.coli
K99-Impfstoff zur Prophylaxe von Durchfallerkan-
kungen bei neugeborenen Kälbern.
Tierärztl. Umschau 37, 599-604.
- 83 EICHHORN, W. und P.A. BACHMANN, 1983: Muttertier-
impfungen beim Rind.
Tierärztl. Umschau 38, 790-794.

- 84 ELSON, C.O., J.A. HECK, W. STROBER, 1979: T-cell-regulation of murine IgA-synthesis.
J. exp. Med. 149, 632-643.
- 85 ENDERS, A.C., 1965: A comparative study of the fine structure of the trophoblast in several hemochorial placentas.
Am. J. Anat. 116, 29-68.
- 86 ENGELS, M., B. MAYR-BIBRACK, B. RUCKSTUHL, A. METZLER, R. WYLER, 1980: Die Seroepizootologie der caninen Herpesvirusinfektion in der Schweiz und präliminäre Versuche mit einer Vakzine.
Zbl. Vet. Med. B 27, 257-267.
- 87 EVANS, P.A., T.J. NEWBY, C.R. STOKES, D. PATEL, F.J. BOURNE, 1980: Antibody response of the lactating sow to oral immunization with E.coli.
Scand. J. Immunol. 11, 419-429.
- 88 EVANS, P.A., T.J. NEWBY, C.R. STOKES, F.J. BOURNE, 1982: A study of cells in the mammary secretions of sows.
Vet. Immunol. Immunopathol. 3, 515-527.
- 89 FAHEY, K.J., D.R. SNODGRASS, I. CAMPBELL, A.M. DAWSON, C. BURRELLS, 1981: IgG₁ antibody in milk protects lambs against rotavirus diarrhoea.
Vet. Immunol. Immunopathol. 2, 27-33.
- 90 FENNESTAD, K.L. and C. BORG-PETERSEN, 1962: Antibody and plasma cells in bovine fetuses infected with leptospira saxkoebing.
J. infect. Dis. 110, 63-69.
- 91 FILKINS, M.E. and D.D. GILLETTE, 1966: Initial dietary influences on antibody absorption in newborn puppies.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 122, 686-688.

- 92 FRIESS, A.E., F. SINOWATZ, R. SKOLEK-WINNISCH, W. TRÄUTNER, 1980: The placenta of the pig. I. Finestructural changes of the placental barrier during pregnancy.
Anat. Embryol. 158, 179-191.
- 93 FRIESS, A.E., F. SINOWATZ, R. SKOLEK-WINNISCH, W. TRÄUTNER, 1982: Structure of the epithelio-chorial placenta. In: Structural and functional organization of the placenta.
Hrsg. P. Kaufmann and B.F. King, S. 140-143, Karger, Basel und New York.
- 94 FROEHNER, H., 1897: Zur Immunität bei Maul- und Klauenseuche.
Deutsch. Tierärztl. Wschr. 5, 92.
- 95 FÜRER, E., S.J. CRYZ, F. DORNER, J. NICOLET, M. WANNER, R. GERMANIER, 1982: Protection against colibacillosis in neonatal piglets by immunization of dams with procholeraegenoid.
Infect. Immun. 35, 887-894.
- 96 GAY, C.C., K.A. MCKAY, D.A. BARNUM, 1964: Studies on colibacillosis of calves. I. The antibody acquired by calves as the result of vaccination of the dam.
Can. Vet. J. 5, 248-261.
- 97 GENCO, R.J. and M.A. TAUBMANN, 1969: Secretory γ A-antibodies induced by local immunization.
Nature 221, 679-681.
- 98 GLASS, L.E. and J.E. HANSON, 1976: Molecular specificity in serum antigen transfer to mouse embryos cleaving in vivo. In: Maternofoetal transmission of immunoglobulins.
Hrsg. W.A. Hemmings, S.299-312, Cambridge University Press, London.

- 99 GOLDSTEIN, S.R., 1926: A note of the vascular relations and areolae in the placenta of the pig. Anat. Rec. 34, 25-36.
- 100 GORDON, W.A.M. and D. LUKE, 1958: Gastro-enteritis in young piglets associated with *Escherichia coli*. Vet. Rec. 70, 542-545.
- 101 GOUGH, P.M., C.J. FRANK, D.G. MOORE, M.A. SAGONA, C.J. JOHNSON, 1983: Lactogenic immunity to transmissible gastroenteritis virus induced by a subunit immunogen. Vaccine 1, 37-41.
- 102 GOWANS, J.L. and E.J. KNIGHT, 1964: The route of recirculation of lymphocytes in the rat. Proc. R. Soc. London B Biol. Sci. 159, 257.
- 103 GROSSER, O., 1927: Frühentwicklung, Eihautbildung und Placentation des Menschen und der Säugetiere. Hrsg. R.T. von Jaschke, 1-454, München, J.F. Bergmann-Verlag München.
- 104 GROVERMAN, F.A. and D.L. SALSBURY, 1983: Passive antibody response in lambs after vaccination of pregnant ewes with modified live bovine virus diarrhoea vaccine. Vet. Medicine 78, 1445-1449.
- 105 GUJAR, M.B., K.R. MITTAL, M.N. KULKARNI, 1980: Levels of conglutinin, immunoconglutinin and heterohaemagglutinins in colostrum and milk of some domestic animals. Indian Vet. J. 57, 963-967.
- 106 HARDING, S.K., D.W. BRUNER, I.W. BRYANT, 1961: The transfer of antibodies from the mother cat to her newborn kittens. Cornell Vet. 51, 535-538.

- 107 HAUSMANN, W., 1976: Die Milzbrand-Schutzimpfung.
Prakt. Tierarzt 57, 30.
- 108 HAUSMANN, W., 1981: Thessalien - ein Schauplatz der
Medizingeschichte.
Tierärztl. Umschau 36, 824-830.
- 109 HEAD, J.R. and A.E. BEER, 1979: In vivo and vitro
assessment of the immunologic role of leukocytic
cells in milk. In: Immunology of breast milk.
Hrsg. P.L. Ogra and D. Dayton, S.207-225, Raven
Press, New York.
- 110 HEMMINGS, W.A. and R.E. JONES, 1962: The occurrence
of macroglobulin antibodies in maternal and foetal
sera of rabbits as determined by gradient centri-
fugation.
Proc. R. Soc. B 157, 27-32.
- 111 HERBERT, W.J., 1970: The early history of immunology.
In: Veterinary Immunology,
Hrsg. W.J. Herbert, S.3-8. Blackwell Scientific
Publications, Oxford and Edinburgh.
- 112 HESS, R.G. and P.A. BACHMANN, 1976: In vitro
differentiation and pH sensitivity of field and
cell culture-attenuated strains of transmissible
gastroenteritis virus.
Inf. Immun. 13, 1642-1646.
- 113 HESS, R.G., P.A. BACHMANN, A. MAYR, 1978: Versuche
zur Entwicklung einer Immunprophylaxe gegen die
Übertragbare Gastroenteritis (TGE) der Schweine.
III. Passiver Immuntransfer nach oraler Impfung
trächtiger Sauen mit dem attenuierten TGE-Virus-
stamm B1.
Zbl. Vet. Med. B 25, 308-318.

- 114 HESS, R.G., Y.S. CHEN, P.A. BACHMANN, 1980: Versuche zur Entwicklung einer Immunprophylaxe gegen die übertragbare Gastroenteritis (TGE) der Schweine. IV. Vermehrung und Ausscheidung des Impfvirus TGE Bl-300 nach Vakzination von Sauen und Mastläufern. Zbl. Vet. Med. B 27, 398-404.
- 115 HESS, R.G. and P.A. BACHMANN, 1981: Distribution of antibodies to rotavirus in serum and lacteal secretions of naturally infected swine and their suckling pigs. Am. J. Vet. Res. 42, 1149-1152.
- 116 HESS, R.G., P.A. BACHMANN, W. EICHHORN, K. FRAHM, P. PLANK, 1982: Stimulierung der laktogenen Immunität des Rindes gegenüber Rotavirusinfektionen. Fortschr. Vet. Med. 35, 103-108.
- 117 HESS, R.G. und P.A. BACHMANN, 1983: Muttertier-schutzimpfungen beim Schwein. Tierärztl. Umschau 38, 794-799.
- 118 HESS, R.G., 1984: Pathogenese und Immunität von Mischinfektionen mit Rotavirus und E.coli-Bakterien bei neugeborenen Kälbern. Habilitationsschrift, München.
- 119 HO, P.C. and J.W.M. LAWTON, 1978: Human colostral cells: Phagocytosis and killing of E.coli and C.albicans. J. Pediat. 93, 910-915.
- 120 HOFMANN, W. 1983: Therapie und Prophylaxe von Rota- und Coronavirusinfektionen der Kälber. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 96, 453-457.
- 121 HOOPER, B.E. and E.O. HAELTERMAN, 1966: Concepts of pathogenesis and passive immunity in transmissible gastroenteritis of swine. J. Amer. Vet. Med. Ass. 149, 1580-1586.

- 122 HOOVER, E.A., J.P. SCHALLER, L.E. MATHES, R.G. OLSEN, 1977: Passive immunity to feline leukemia: Evaluation of immunity from dams naturally infected and experimentally vaccinated. Infect. Immun. 16, 54-59.
- 123 HORSCH, F., 1977: Historischer Überblick. In: Immunprophylaxe bei Nutztieren. Hrsg. F. Horsch, S.18-24, VEB Gustav Fischer, Jena.
- 124 HOWE, P.E., 1921: An affect of the ingestion of colostrum upon the composition of the blood of new-born calves. J. Biol. Chem. 49, 115-118.
- 125 HUNT, J.S., L.S. MANNING, G.W. WOOD, 1984: Macrophages in murine uterus are immunosuppressive. Cell. Immunol. 85, 499-510.
- 126 HUNZIKER, R.D., P. GAMBEL, T.G. WEGMANN, 1984: Placenta as a selective barrier to cellular traffic. J. Immunol. 133, 667-671.
- 127 HUSBAND, A.J., M.R. BRANDON, A.K. LASCELLES, 1972: Absorption and endogenous production of immunoglobulins in calves. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 50, 491-498.
- 128 IZUCHI, K., K. TANIGUCHI, H. GONDO, H. KAWAUCHI, C. KUBO, K. SHIRAKAWA, K. NOMOTO, 1984: Effects of immunization of mothers on the immune reaction of their offspring: Inhibition of immune responses of offspring caused by antibody imported through the milk. Amer. J. Reprod. Immunol. 5, 66-71.
- 129 JAN, C., R. L'HARIDON, M.F. MADELAINE, C. CORNU, J. ASSO, 1978: Transfer of antibodies against the CPD-virus through colostrum and milk. Ann. Rech. Vet. 9, 343-346.

- 130 JAYAPPA, H.G., J.G. STRAYER, R.A. GOODNOW, 1984: Controlling colibacillosis in neonatal calves: 1. Evaluation of multiple-pilus, multiple-capsular phase-cloned *Escherichia coli* bacterin. 2. Virulence and prevalence of *Escherichia coli* bearing type 1 pili among isolates from neonatal calf diarrhoea.
Vet. Medicine 79, 388-392.
- 131 JEFFCOTT, L.B., 1974: Some practical aspects of the transfer of passive immunity to newborn foals.
Equine Vet. J. 6, 109-115.
- 132 JELLIFFE, D.B. and E.F.P. JELLIFFE, 1971: The uniqueness of human milk.
Am. J. Clin. Nutr. 24, 968.
- 133 JENSEN, P.T., 1978: Trypsin inhibitor and immunoglobulins in porcine colostrum.
Acta Vet. Scand. 19, 475-477.
- 134 JONES, J.E.T., K.C. SELLERS, H.W. SMITH, 1962: The evaluation of live and dead *Escherichia coli* vaccines administered to the pregnant female in the prevention of scouring (Diarrhoea) in piglets.
Vet. Rec. 74, 202-203.
- 135 JOO, H.S. and R.H. JOHNSON, 1977: Serological responses in pigs vaccinated with inactivated porcine parvovirus.
Aust. Vet. J. 53, 550-552.
- 136 KAJI, T. and Y. SHIMIZU, 1978: Passive immunization against transmissible gastroenteritis virus in piglets by ingestion of milk of sows inoculated with attenuated virus.
Nat. Inst. Anim. Hlth. Quart. 18, 43-52.

- 137 KELLER, M.A., R.M. KIDD, Y.J. BRYSON, J.L. TURNER,
J. CARTER, 1981: Lymphokine production by human
milk lymphocytes.
Infect. Immun. 32, 632-636.
- 138 KEMLER, R., H. MOSSMANN, U. STROHMAIER, B. KICKHÖFEN,
D.K. HAMMER, 1975: In vitro studies on the
selective binding of IgG from different species to
tissue sections of the bovine mammary gland.
Eur. J. Immunol. 5, 603-608.
- 139 KIM, Y.B., S.G. BRADLEY, D.W. WATSON, 1966: Ontogeny
of the immune response: I. Development of immuno-
globulins in germfree and conventional colostrum-
deprived piglets.
J. Immunol. 97, 52-63.
- 140 KIM, J.W. und F.W. SCHMIDT, 1933: Zur Frage der
Absorption von kolostralen Immunglobulinen durch
das Kalb.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 90, 283-286.
- 141 KING, B.F., 1982a: Comparative anatomy of the
placental barrier, In: Structural and functional
organization of the placenta.
Hrsg. P. Kaufmann and B.F. King, S.13-28, Karger
Basel, New York, 1982.
- 142 KING, B.F., 1982b: Absorption of peroxidase-conju-
gated immunoglobulin G by human placenta: an in
vitro study.
Placenta 3, 395-406.
- 143 KITASATO, S., 1889: Ueber den Rauschbrandbacillus und
sein Culturverfahren.
Z. Hyg. Inf. 6, 105-116.

- 144 KLINGEBORN, B., 1973: Equine abortion (herpes) virus: Evaluation of markers in a field vaccination trial.
Appl. Microbiol. 26, 566-569.
- 145 KOHLER, E.M., 1974: Protection of pigs against neonatal enteric colibacillosis with colostrum and milk from orally vaccinated sows.
Am. J. Vet. Res. 35, 331-338.
- 146 KOHLER, E.M., R.F. CROSS, E.H. BOHL, 1975: Protection against neonatal enteric colibacillosis in pigs suckling orally vaccinated sows.
Am. J. Vet. Res. 36, 757-764.
- 147 KRAKOWKA, S., D. LONG, A. KOESTNER, 1978: Influence of transplacentally acquired antibody on neonatal susceptibility to canine distemper virus in gnotobiotic dogs.
J. Inf. Dis. 137, 605-608.
- 148 KULANGARA, A.C., 1976: Quantitative studies on passage of protein into unimplanted rabbit blastocysts. In: Maternofoetal transmission of immunoglobulins.
Hrsg. W.A. Hemmings, S.313-324, Cambridge University Press, London.
- 149 KUNZ, W., 1982: Muttertierimpfung mit einer Rota-Corona-Vakzine zur Bekämpfung des Kälberdurchfalles - klinische Erfahrungen.
Tierärztl. Umschau 37, 505-506.
- 150 LALA, P.K., S. CHATTERJEE-HASROUNI, M. KEARNS, B. MONTGOMERY, V. COLAVINCENZO, 1983: Immunobiology of the feto-maternal interface.
Immunol. Rev. 75, 87-116.

- 151 LAUBENDER, B., 1811: Die Seuchengeschichte der landwirtschaftlichen Hausthiere nebst Geschichte derselben. 1. Band 1. Abtheilung.
Hrsg. B. Laubender, S.1-268, Verlag Ernst August Fleischmann, München und Burghausen.
- 152 LAWN, A.M., A.D. CHIQUIONE, E.C. AMOROSO, 1969: The development of the placenta in the sheep and goat: an electron microscope study.
J. Anat., London 105, 557-578.
- 153 LAWRENCE, H.S., 1969: Transfer factor.
Adv. Immunol. 11, 195-266.
- 154 LAWTON, J.W.M. and K.F. SHORTRIDGE, 1977: Protective factors in human breast milk and colostrum.
Lancet I, 253.
- 155 LECCE, J.G. and D.O. MORGAN, 1962: Effect of dietary regimen on cessation of intestinal absorption of large molecules (closure) in the neonatal pig and lamb.
J. Nutr. 78, 263-268.
- 156 LECHEVALIER, H.A. and M. SOLOTOROVSKY, 1965: Three Centuries of Microbiology.
Hrsg. H.A. Lechevalier and M. Solotorovsky, S.1-536, McGraw Hill Book Company, London and New York.
- 157 LEISER, R., 1982: Development of the trophoblast in the early carnivore placenta of the cat.
In: Structural and functional organization of the placenta.
Hrsg. P. Kaufmann and B.F. King, S.93-107, Karger, Basel, New York.

- 158 LENTSCH, R.H. and D.E. BORDT, 1983: Vaccination against enterotoxigenic E.coli infection. Protection of calves by inoculation of dams. Mod. Vet. Pract. 64, 729-731.
- 159 LEOPOLDT, D., H. LIEBERMANN, G. ZAGRODNIK, E. SOBANSKI, M. FRITZSCH, H. HAHN, 1975: Der Verlauf der transmissiblen Gastroenteritis (TGE) der Schweine in einer großen Ferkelproduktionsanlage vor und nach dem Einsatz der Riemser TGE-Vakzine. Mh. Vet. Med. 30, 646-649.
- 160 MACH, J.P. and J.J. PAHUD, 1971: Secretory IgA, a major immunoglobulin in most bovine external secretions. J. Immunol. 106, 552-563.
- 161 MARSOLAIS, G., R. ASSAF, C. MONPETIT, P. MAROIS, 1978: Diagnosis of viral agents associated with neonatal calf diarrhoea. Canad. J. Comp. Med. 42, 168-171.
- 162 MASON, J.H., T. DALLING, W.S. GORDON, 1930: Transmission of maternal immunity. J. Path. Bact. 33, 783-797.
- 163 MATTHEWS, T.H.J., M.K. LAWRENCE, C.D.G. NAIR, D.A.J. TYRRELL, 1976: Antiviral activity in milk of possible clinical importance. Lancet II, 1387-1389.
- 164 MAYR, A., J. PETTE, K. PETZOLDT, K. WAGENER, 1968: Untersuchungen zur Entwicklung eines Lebendimpfstoffes gegen die Rhinopneumonitis (Stutenabort) der Pferde. Zbl. Vet. Med. B 15, 406-418.

- 165 MAYR, A., J. RINGEISEN, G. BALJER, B. BIBRACK, J. WALLNER, H. ZIMMER, 1969: Untersuchungen über Art, Umfang und Ursachen von Impfschäden nach der Maul- und Klauenseuche - Schutzimpfung in Bayern in den Jahren 1967/1968.
Zbl. Vet. Med. B 16, 487-511.
- 166 MAYR, A., 1970: Schutzimpfung der Pferde gegen Virusabort.
Tierärztl. Umschau 25, 111-114.
- 167 MAYR, A., R.G. HESS, G. BALJER, P.A. BACHMANN, 1980: Fortschritte und Probleme bei der Bekämpfung neonataler Durchfallerkrankungen des Schweines.
Prakt. Tierarzt 61, 1049-1056.
- 168 MAYR, A., M. HERLYN, H. MAHNEL, A. DANCO, A. ZACH, H. BOSTEDT, 1981: Bekämpfung des Ecthyma contagiosum (Pustular dermatitis) der Schafe mit einem neuen Parenteral-Zellkultur-Lebendimpfstoff.
Zbl. Vet. Med. B 28, 535-552.
- 169 MAYR, A. und B. MAYR-BIBRACK, 1983: Grundlagen der unspezifischen und spezifischen Abwehr gegen Infektionskrankheiten.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 96, 157-162.
- 170 MAYR, A., C. EISSNER, B. MAYR-BIBRACK, 1984: Handbuch der Schutzimpfungen in der Tiermedizin.
S. 1-1006, Paul Parey, Berlin und Hamburg.
- 171 MAYR-BIBRACK, B., 1980: Intrauterine Infektionen und deren Prophylaxe bei Hund und Katze.
Tierärztl. Prax. 8, 515-519.
- 172 MAYR-BIBRACK, B. und I. von KNOBLOCH, 1980: Infekte des neonatalen Foeten bei Hund und Katze.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 93, 427-430.

- 173 MAYR-BIBRACK, B., 1982: Neue Bekämpfungsverfahren gegen Virusinfektionen des Hundes: Kombinationsvakzine gegen den Zwingerhusten und Paramunisierung gegen das infektiöse Welpensterben. *Prakt. Tierarzt* 63, 11-14.
- 174 MAYR-BIBRACK, B., 1983: Muttertier-Schutzimpfungen bei Hund und Katze. *Tierärztl. Umschau* 38, 804-810.
- 175 MAYR-BIBRACK, B., 1984: Impfkalendar für Pferde, Rinder, Schweine, Geflügel und Hunde. Upjohn GmbH, Heppenheim.
- 176 McCLELLAND, D.B.L., J. McGRATH, R.R. SAMSON, 1978: Antimicrobial factors in human milk. *Acta Paed. Scand. Suppl.* 271, 1-20.
- 177 McDERMOTT, M.R. and J. BIENENSTOCK, 1979: Evidence for a common mucosal immunologic system. I. Migration of B-immunoblasts into intestinal, respiratory, and genital tissues. *J. Immunol.* 122, 1892-1898.
- 178 McDERMOTT, M.R., D.A. CLARK, J. BIENENSTOCK, 1980: Evidence for a common mucosal immunologic system. II. Influence of the estrous cycle on B immunoblast migration into genital and intestinal tissues. *J. Immunol.* 124, 2536-2539.
- 179 McEWEN, A.D. and A. FOGGIE, 1956: Enzootic abortion in ewes. Prolonged immunity following the injection of adjuvant vaccine. *Vet. Rec.* 68, 686-691.

- 180 McFERRAN, J.B. and C. DOW, 1973: The effect of colostrum derived antibody on mortality and virus excretion following experimental infection of piglets with Aujeszky's disease virus.
Res. Vet. Sci. 15, 208-214.
- 181 McWILLIAMS, N., J.M. PHILIPS-QUAGLIATA, M.E. LAMM, 1975: Characteristics of mesenteric lymph node cells homing to gut associated lymphoid tissue in syngeneic mice.
J. Immunol. 115, 54-58.
- 182 MEBUS, C.A., E.L. STAIR, N.R. UNDERDAHL, M.J. TWIEHAUS, 1971: Pathology of neonatal calf diarrhoea induced by a reolike virus.
Vet. Pathol. 8, 490-505.
- 183 MENGELING, W.L., T.T. BROWN, P.S. PAUL, D.E. GUTEKUNST, 1979: Efficacy of an inactivated virus vaccine for prevention of porcine parvovirus-induced reproductive failure.
Am. J. Vet. Res. 40, 204-207.
- 184 MENGELING, W.L., D.E. GUTEKUNST, E.C. PIRTLE, P.S. PAUL, 1981: Immunogenicity of bivalent vaccine for reproductive failure of swine induced by pseudorabies virus and porcine parvovirus.
Am. J. Vet. Res. 42, 600-603.
- 185 MEULEN, J.A. van der, T.C. McNABB, N. HAEFFNER-CAVAILLON, M. KLEIN, K.J. DORRINGTON, 1980: The Fc-receptor on human placental plasma membrane. I. Studies on the binding of homologous and heterologous IgG.
J. Immunol. 124, 500-507.
- 186 MICHEL, G., 1977: Kompendium der Embryologie der Haustiere.
Gustav Fischer, Stuttgart und New York.

- 187 MITSCHERLICH, E., 1965: Die Bekämpfung des Virus-abortes der Schafe.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 78, 81-88.
- 188 MOCSARI, E., J. BENYEDA, E. SAGRY, 1975: Vaccination experiments against transmissible gastroenteritis (TGE) of swine.
Acta Vet. Acad. Sci. Hung. 25, 37-45.
- 189 MOHR, J.A., 1973: The possible induction and/or acquisition of cellular hypersensitivity associated with ingestion of colostrum.
J. Pediatrics 82, 1062-1064.
- 190 MOON, H.W., 1978: Mechanisms in the pathogenesis of diarrhea: a review.
J. Amer. Vet. Med. Ass. 173, 443-448.
- 191 MOON, H.W., A.W. McCLURKIN, R.E. ISAACSON, J. POHLENZ, S.M. SKARTVEDT, K.G. GILLETTE, A.L. BAETZ, 1978: Pathogenic relationships of rotavirus, Escherichia coli, and other agents in mixed infections in calves.
J. Amer. Vet. Med. Ass. 173, 577-583.
- 192 MOON, H.W., E.M. KOHLER, R.A. SCHNEIDER, S.C. WHIPP, 1980: Prevalence of pilus antigens, enterotoxin types, and enteropathogenicity among K88-negative enterotoxigenic Escherichia coli from neonatal pigs.
Infect. Immun. 27, 222-230.
- 193 MOON, H.W., 1981: Protection against enteric colibacillosis in pigs suckling orally vaccinated dams: Evidence for pili as protective antigens.
Am. J. Vet. Res. 42, 173-177.

- 194 MOON, H.W., A.L. BAETZ, R.A. GIANNELLA, 1983:
Immunization of swine with heat-stabile *Escherichia coli* enterotoxin coupled to a carrier protein does not protect suckling pigs against an *Escherichia coli* strain that produces heat-stabile enterotoxin.
Infect. Immun. 39, 990-992.
- 195 MORGAN, R.L., R.E. ISAACSON, H.W. MOON, C.C. BRINTON, C.C. TO, 1978: Immunization of suckling pigs against enterotoxigenic *Escherichia coli*-induced diarrheal disease by vaccinating dams with purified 987- or K99-pili: Protection correlates with pilus homology of vaccine and challenge.
Infect. Immun. 22, 771-777.
- 196 MORILLA, A., R.C. KLEMM, P. SPRINO, M. RISTIC, 1976: Neutralization of a transmissible gastroenteritis virus of swine by colostral antibodies elicited by intestine and cell culture-propagated virus.
Am. J. Vet. Res. 37, 1011-1016.
- 197 MORRIS, J.A., C. WRAY, W.J. SOJKA, 1980: Passive protection of lambs against enteropathogenic *Escherichia coli*: Role of antibodies in serum and colostrum of dams vaccinated with K99-antigen.
J. Med. Microbiol. 13, 265-271.
- 198 MOSSMAN, W., 1926: The rabbit placenta and the problem of placental transmission.
Amer. J. Anat. 37, 433-497.
- 199 MOWAT, A.M. and A. FERGUSON, 1981: Induction and expression of mucosal cell mediated immunity. In: The mucosal immune system. Hrsg. F.J. Bourne. *Curr. Top. Vet. Med. Anim. Sci.* 12, 107-129.

- 200 MUSCOPLAT, C.C., T.M. SETCAVAGE, Y.B. KIM, 1977: Regulation of the immune response in neonatal piglets by maternal antibody.
Int. Arch. All. Appl. Immunol. 54, 165-170.
- 201 MYERS, L.L., F.S. NEWMAN, R.A. WILSON, J.E. CATLIN, 1973: Passive immunization of calves against experimentally induced enteric colibacillosis by vaccination of dams.
Am. J. Vet. Res. 34, 29-33.
- 202 MYERS, L.L., 1976: Vaccination of cows with an *Escherichia coli* bacterin for the prevention of naturally occurring diarrheal disease in their calves.
Am. J. Vet. Res. 37, 831-834.
- 203 MYERS, L.L., 1980: Passive protection of calves against experimentally induced and naturally occurring enteric colibacillosis.
Am. J. Vet. Res. 41, 1952-1956.
- 204 MYERS, L.L. and D.R. SNODGRASS, 1982: Colostral and milk antibody titers in cows vaccinated with a live-rotavirus-coronavirus vaccine.
J. Amer. Vet. Med. Ass. 181, 486-488.
- 205 NAGURA, H., P.K. NAKANE, W.R. BROWN, 1978: Breast milk binds to jejunal epithelium in suckling rats.
J. Immunol. 120, 1333-1339.
- 206 NAGY, L.K., B.S. BHOGAL, T. MACKENZIE, 1976: The effect of colostrum or past colibacillosis on the adhesion of *Escherichia coli* to the small intestine of the pig.
Res. Vet. Sci. 21, 303-308.

- 207 NAGY, B., H.W. MOON, E.E. ISAACSON, C.C. TO, C.C. BRINTON, 1978: Immunization of suckling pigs against enteric enterotoxigenic *Escherichia coli* infection by vaccinating dams with purified pili. *Infect. Immun.* 21, 269-274.
- 208 NAGY, B., 1980: Vaccination of cows with a K99-extract to protect newborn calves against experimental enterotoxic colibacillosis. *Infect. Immun.* 27, 21-24.
- 209 NAMIOKA, S., Y. KUMEDA, T. KAWANO, C.T. WANG, Y. NAMBA, K. MURAKAMI, 1983: The influence of immunopotentiators on suckling piglets with special reference to the incidence of pig scour. *Br. Vet. J.* 138, 155-167.
- 210 NEWBY, T.J. and J. BOURNE, 1977: The nature of the local immune system of the bovine mammary gland. *J. Immunol.* 118, 461-465.
- 211 NEWBY, T.J., C.R. STOKES, F.J. BOURNE, 1982: Immunological activities of milk. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 3, 67-94.
- 212 NODA, K., M. UMEDA, T. ONO, 1984: Transforming growth factor activity in human colostrum. *Gann* 75, 109-112.
- 213 OGRA, S.S. and P.L. OGRA, 1979: Components of immunologic reactivity in human colostrum and milk. In: *Immunology of breast milk*. Hrsg. P.L. Ogra and D. Dayton, S.185-195, Raven Press, New York.
- 214 ORLIC, D. and R. LEV, 1976: Foetal intestinal absorption of protein and radio-iron in utero. In: *Maternofoetal transmission of immunoglobulins*. Hrsg. W.A. Hemmings, S.417-430, Cambridge University Press, London.

- 215 OUTERIDGE, P.M. and C.S. LEE, 1981: Cellular immunity in the mammary gland with particular reference to T, B lymphocytes and macrophages. *Adv. Exp. Med. Biol.* 137, 513-534.
- 216 PAHUD, J.J. and J.P. MACH, 1972: Equine secretory IgA and secretory component. *Int. Arch. Allergy* 42, 175-186.
- 217 PARISH, H.J., 1965: A History of Immunization. Hrsg. H.J. Parish, S.1-356, E. and S. Livingstone Ltd. Edinburgh and London.
- 218 PASTEUR, CHAMBERLAND et ROUX, 1881: Zitiert bei Lechevalier und Solotorovsky, 1965.
- 218 PASTEUR, 1881 und PASTEUR, 1885: Zitiert bei Lechevalier und Solotorovsky, 1965.
- 219 PAUL, P.S., W.L. MENGELING, T.T. BROWN, 1980: Effect of vaccinal and passive immunity on experimental infection of pigs with porcine parvovirus. *Am. J. Vet. Res.* 41, 1368-1371.
- 220 PELLERIN, J.L., 1982: L'immunité neo-natale des bovins. *Revue Med. Vet.* 133, 521-537.
- 221 PENHALE, W.J., G. CHRISTIE, A.D. McEWAN, E.W. FISHER, I.E. SELMAN, 1970: Quantitative studies on bovine immunoglobulin. II. Plasma immunoglobulin levels in market calves and their relationship to neonatal infection. *Br. Vet. J.* 126, 30-37.
- 222 PENHALE, W.J., E.F. LOGAN, A. STENHOUSE, 1971: Studies on the immunity of the calf to colibacillosis. II. Preparation of an IgM-rich fraction from bovine serum and its prophylactic use in experimental colisepticaemia. *Vet. Rec.* 89, 623-628.

- 223 PENHALE, W.J., E.F. LOGAN, I.E. SELMAN, E.W. FISHER,
A.D. McEWAN, 1973: Observation on the absorption
of colostral immunoglobulins by the neonatal calf
and their significance in colibacillosis.
Ann. Rech. Vet. 4, 223-233.
- 224 PENSART, M., E.O. HAELTERMAN, T. BURNSTEIN, 1970:
Transmissible gastroenteritis of swine: Virus-
intestinal cell interactions. I. Immunofluores-
cence, histopathology and virus production in the
small intestine through the course of infection.
Arch. Ges. Virusforsch. 31, 321-334.
- 225 PENSART, M.B. and P. de BOUCK, 1978: A new
coronavirus-like particle associated with diarrhea
in swine.
Arch. Vir. 58, 243-247.
- 226 PERRYMAN, L.E., T.C. McGUIRE, R.L. TORBECK, 1980:
Ontogeny of lymphocyte function in the equine
foetus.
Am. J. Vet. Res. 41, 1197-1200.
- 227 PORTER, P., 1969: Transfer of immunoglobulins IgG,
IgA and IgM to lacteal secretions in the par-
turient sow and their absorption by the neonatal
piglet.
Biochim. Biophys. Acta 181, 381-392.
- 228 PORTER, P., D.E. NOAKES, D.W. ALLEN, 1970: Secretory
IgA and antibodies to Escherichia coli in porcine
colostrum and milk and their significance in the
alimentary tract of the young pig.
Immunology 18, 245-257.
- 229 PORTER, P., 1972: Immunoglobulins in bovine mammary
secretions. Quantitative changes in early lac-
tation and absorption by the neonatal calf.
Immunology 23, 225-237.

- 230 PORTER, P., D.E. NOAKES, W.D. ALLEN, 1972: Intestinal secretion of immunoglobulins in the preruminant calf.
Immunology 23, 299-312.
- 231 PORTER, P., 1973: Intestinal defence in the young pig - a review of the secretory antibody system and their possible role in oral immunization.
Vet. Rec. 92, 658-664.
- 232 PORTER, P., 1976: Intestinal absorption of colostral IgA anti-E.coli antibodies by the neonatal piglet and calf. In: Maternofoetal transmission of immunoglobulins.
Hrsg. W.A. Hemmings, S.397-407, Cambridge University Press, London.
- 233 PORTER, P., 1979: Adoptive immunization of the neonate by breast factors. In: Immunology of breast milk.
Hrsg. P.L. Ogra and D. Dayton, S.197-206, Raven Press, New York.
- 234 REITER, B., 1978a: Review of nonspecific antimicrobial factors in colostrum.
Ann. Rech. Vet. 9, 205-224.
- 235 REITER, B., 1978b: Review of the progress of dairy science: antimicrobial systems in milk.
J. Dairy Res. 45, 131-147.
- 236 ROCKLIN, R.E., J.L. KITZMILLER, M.R. GARVOY, 1982: Maternal-fetal relation. II. Further characterization of an immunologic blocking factor that develops during pregnancy.
Clin. Immunol. Immunopathol. 22, 305-315.

- 237 RODOLAKIS, A. and F. BERNARD, 1984: Vaccination with temperature-sensitive mutant of *Chlamydia psittaci* against enzootic abortion of ewes.
Vet. Rec. 114, 193-194.
- 238 ROLLE, M. und A. MAYR, 1984: Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre.
5. Auflage, F. Enke Verlag, Stuttgart.
- 239 ROUX, M.E., M. McWILLIAMS, J.M. PHILLIPS-QUAGLIATA, P. WEISZ-CARRINGTON, M.E. LAMM, 1977: Origin of IgA-secreting plasma cells in the mammary gland.
J. Exp. Med. 146, 1311-1322.
- 240 RUTTER, J.M. and J.C. ANDERSON, 1972: Experimental neonatal diarrhoea caused by an enteropathogenic strain of *Escherichia coli* in piglets: a study of the disease and the effect of vaccinating the dam.
J. Med. Microbiol. 5, 197-210.
- 241 RUTTER, J.M. and C.W. JONES, 1973: Protection against enteric disease caused by *E.coli* - a model for vaccination with a virulence determinant.
Nature 242, 531-533.
- 242 SABIN, A.B. and A.H. FIELDSTEEL, 1962: Antipoliomyelitic activity of human and bovine colostrum and milk.
J. Pediat. 29, 105.
- 243 SAIF, L.J. and E.H. BOHL, 1979: Role of secretory IgA in passive immunity of swine to enteric viral infections. In: Immunology of breast milk.
Hrsg. P.L. Ogra and D. Dayton, S.237-248, Raven Press, New York.
- 244 SAIF, L.J. and E.H. BOHL, 1983: Passive immunity to transmissible gastroenteritis virus: Intramammary viral inoculation of sows.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 409, 708-723.

- 245 SAIF, L.J., D.R. REDMAN, K.L. SMITH, K.W. THEIL, 1983: Passive immunity to bovine rotavirus in newborn calves fed colostrum supplements from immunized or nonimmunized cows. Infect. Immun. 41, 1118-1131.
- 246 SAIF, L.J., L. SMITH, B.J. LANDMEIER, E.H. BOHL, K.W. THEIL, D.A. TODHUNTER, 1984: Immune response of pregnant cows to bovine rotavirus immunization. Am. J. Vet. Res. 45, 49-58.
- 247 SAMUEL, C.A., W.R. ALLEN, D.H. STEVEN, 1976: Studies on the equine placenta. II. Ultrastructure of the placental barrier. J. Reprod. Fert. 48, 257-264.
- 248 SARWAR, M., B. CAMPBELL, W.E. PETERSEN, 1964: Production of antibody in mammary gland of pregnant, non-lactating and lactating cows, evoked by polyvalent antigen with reference to dosage and frequency of immunization. Can. J. Comp. Med. Vet. Sci. 28, 183-192.
- 249 SASAKI, M., C.L. DAVIS, B.L. LARSON, 1976: Production and turnover of IgG₁ and IgG₂ immunoglobulins in the bovine around parturition. J. Dairy Sci. 59, 2046-2055.
- 250 SCHAAF, A. van der, 1978: Geert Reinders, a founder of the practical application of immunology in the fight against infectious diseases in animals. Hist. med. vet., 3, 4, 89-98.
- 251 SCHMITZ, B., P. POSSART-SCHMITZ, D.K. HAMMER, H. Mossmann, 1982: Der Kolostrale Transfer humoraler Immunität und sein Einfluß auf die zelluläre Abwehr des neugeborenen Kalbes. Tierärztl. Umschau 37, 481-485.

- 252 SEELIG, L.L., R.G. HOLT, A.E. BEER, 1979: Cell kinetics and transepithelial migration of leukocytes in rat mammary epithelium during pregnancy and lactation. In: Immunology of breast milk. Hrsg. P.L. Ogra and D. Dayton, S.159-172, Raven Press, New York.
- 253 SELLERS, K.C. and H.W. SMITH, 1962: The evaluation of a dead *Escherichia coli* vaccine administered during pregnancy in the prevention of scouring (diarrhoea) in calves. Vet. Rec. 74, 203-204.
- 254 SEYFARTH, D. und W. SCHÖLL, 1975: Versuche zur Muttertierschutzimpfung mit *Salmonella-cholerae-suis*-Adsorbatvakzine "Dessau". Arch. exp. Vet. Med. 29, 153-156.
- 255 SIEGEL, I. and N. GLEICHER, 1981: Development of the fetal immune system. Am. J. Reproduct. Immunol. 2, 31-40.
- 256 SILVER, M., D.H. STEVEN, R.S. COMLINE, 1973: Placental exchange and morphology in ruminants and the mare. In: Foetal and neonatal physiology. Hrsg. R.S. Comline, K.W. Cross, G.S. Dawes and P.W. Nathanielsz. S.245-271. Cambridge University Press, London.
- 257 SILVERSTEIN, A.M. and G. MILLER, 1981: History of Immunology, the royal experiment on immunity: 1721-1722. Cell. Imm. 61, 437-447.
- 258 SKODA, R. und G. WITTMANN, 1973: Die Immunisierung von Schweinen mit Vakzinen aus inaktiviertem Aujeszky-Virus. Zbl. Vet. Med. B 20, 127-138.

- 259 SMITH, T. and R.B. LITTLE, 1922a: The significance of colostrum to the newborn calf.
J. Exp. Med. 36, 181-198.
- 260 SMITH, T. and R.B. LITTLE, 1922b: Cow serum as a substitute for colostrum in newborn calves.
J. Exp. Med. 36, 453-486.
- 261 SMITH, K.L., 1971: The role of estrogen in the selective transport of IgG₁ into the mammary gland.
J. Dairy Sci. 54, 1322-1323.
- 262 SMITH, W.D., A.M. DAWSON, P.W. WELLS, C. BURRELS, 1975: Immunoglobulin concentrations in ovine body fluids.
Res. Vet. Sci. 19, 189-194.
- 263 SNODGRASS, D.R. and P.W. WELLS, 1978: Passive immunity in rotaviral infections.
J. Am. Vet. Med. Ass. 173, 565-569.
- 264 SNODGRASS, D.R., K.J. FAHEY, P.W. WELLS, I. CAMPBELL, A. WHITELAW, 1980: Passive immunity in calf rotavirus infections: maternal vaccination increases and prolongs immunoglobulin G₁ antibody secretion in milk.
Infect. Immun. 28, 344-349.
- 265 SNODGRASS, D.R., M.L. SMITH, F.L. KRAUTIL, 1982: Interaction of rotavirus and enterotoxigenic Escherichia coli in conventionally-reared dairy calves.
Vet. Microbiol. 7, 51-60.
- 266 SORODOC, G. und K. KOCH, 1983: Maternale Antikörper gegen M. Aujeszky bei Ferkeln von geimpften Sauen.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 90, 20-22.

- 267 STALEY, T.E., E.W. JONES, L.D. CORLEY, 1969: Fine structure of duodenal absorptive cells in the newborn pig before and after feeding of colostrum. Am. J. Vet. Res. 30, 567-581.
- 268 STEVEN, D.H., 1975: Anatomy of the placental barrier. In: Comparative placentation. Hrsg. D.H. Steven, S.25-57, Academic Press London und New York.
- 269 STEVEN, D.H., G.J. BURTON, C.A. SAMUEL, 1981: Histology and electron microscopy of sheep placental membranes. Placenta Suppl. 2, 11-34.
- 270 STODDART, C.A., 1983: Premature kitten deaths attributed to KMC. Cornell Feline Health Center - Information Bulletin 5, 4-7.
- 271 THEIL, K.W., L.J. SAIF, E.H. BOHL, A.G. AGNES, E.M. KOHLER, 1979: Concurrent porcine rotaviral and transmissible gastroenteritis viral infections in a three-day-old conventional pig. J. Amer. Vet. Res. 40, 719-721.
- 272 THEIN, P., 1981: Zur Prophylaxe der Fohlenlähme. Prakt. Tierarzt 62, 616-619.
- 273 THEIN, P. und A. MAYR, 1981: Neue Möglichkeiten der Hustenbekämpfung beim Pferd. Die Blauen Hefte 63, 124-129.
- 274 THEIN, P., 1982: Immunprophylaxe beim Pferd. Collegium Veterinarium 63, 49-52.
- 275 THEIN, P., 1983: Zur Muttertierschutzimpfung beim Pferd. Tierärztl. Umschau 38, 783-790.

- 276 TIZARD, I.R., 1981: Einführung in die veterinärmedizinische Immunologie für Tiermediziner, Biologen und Agrarwissenschaftler.
S.1-351, Verlag P. Parey, Berlin und Hamburg.
- 277 TO, S.C., D.B. PORTER, B.S. SWITES, 1983: Prevention of colibacillosis in neonatal swine by vaccination.
Mod. Vet. Pract. 64, 327-329.
- 278 TO, S.C., 1984: Prevention of colibacillosis in neonatal swine with a 4-pilus E.coli bacterin.
Mod. Vet. Pract. 65, 39-41.
- 279 TODE, J.C., 1775: Geschichte der Einimpfungen der Hornviehseuche, welche in den Jahren 1770, 1771 und 1772 in Dänemark auf königliche Kosten angestellt worden.
Hrsg. J.C. Tode, S.1-120, J.G. Rothensche Hof- und Universitätsbuchhandlung, Kopenhagen.
- 280 TODER, V., L. NEBEL, N. GLEICHER, 1984a: Studies of natural killer-cells in pregnancy. I. Analysis at the single cell level.
J. Clin. Lab. Immunol. 14, 123-127.
- 281 TODER, V., L. NEBEL, H. ELRAD, M. BLANK, A. DURDANA, N. GLEICHER, 1984b: Studies of natural killer-cells in pregnancy. II. The immunoregulatory effect of pregnancy substances.
J. Clin. Lab. Immunol. 14, 129-133.
- 282 TOMASI, T.B. and J. BIENENSTOCK, 1968: Secretory immunoglobulins. In: Advances in immunology 9, S.1-96.
Hrsg. F.J. Dixon and H.G. Kunkel, Academic Press, New York.

- 283 TRAUTWEIN, G., 1984: Immunsystem und immunpathologische Reaktionen des Rindes.
Prakt. Tierarzt, Colleg. Vet. XV, 95-106.
- 284 TRUIJEN, W.T., M.J.M. TIELEN, D.H.J. BRUSEN, A.C. EXSEL, 1981: Aujeszky's disease: Maternal immunity of piglets born of sows inoculated with various vaccines.
Tijschr. Diergeneesk. 106, 756-766.
- 285 VAHLQUIST, B., R. LAGERCRANTZ, F. NORDBRING, 1950: Maternal and foetal titers of antistreptolysin and antistaphylolysin at different stages of gestation.
Lancet II. 851-853.
- 286 VILLEE, C.A., 1962: Metabolism of the placenta.
Amer. J. Obstet. Gynec. 84, 1684-1694.
- 287 WAKSMAN, B.H., 1979: Summary. In: Immunology of breast milk.
Hrsg. P.L. Ogra and D. Dayton, S.257-272, Raven Press, New York.
- 288 WATSON, D.L., M.A. BENNELL, T.D. CHANIAGO, 1979: Effect of circulating, maternally derived antibody on the development of a local immune response in the intestine of the neonatal pig.
Am. J. Vet. Res. 40, 61-65.
- 289 WEISLOW, O.S., R. KISER, P. ALLEN, A.K. FOWLER, 1983: Partial purification of a placental interferon with atypical characteristics.
J. Interferon Res. 3, 291-298.
- 290 WEISS, E., 1983: Verdauungs- und Geschlechtsorgane. In: Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. S.118-177 und S.244-285,
Hrsg. E. Dahme und E. Weiss, Ferdinand Enke-Verlag Stuttgart.

- 291 WELLMANN, G. und H. ENGEL, 1963: Immunbiologische Untersuchungen bei künstlich aufgezogenen Ferkeln. 3. Über die Fähigkeit neugeborener Ferkel, Antikörper und γ -Globuline aus der Kolostralmilch zu resorbieren.
Zbl. Bakt. Parasitenkd. 190, 408-414.
- 292 WELLMANN, G.G. und L.E. REBLIN, 1972: Immunreaktionen von Schweinefeten. 3. Mitteilung: Stimulierung der Immunglobulinsynthese durch Impfung.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A 222, 374-395.
- 293 WELLS, P.W., D.R. SNODGRASS, J.A. HERRING, A. McL. DAWSON, 1978: Antibody titres to lamb rotavirus in colostrum and milk of vaccinated ewes.
Vet. Rec. 103, 46-48.
- 294 WHYTE, P.B.D., R.M. RATCLIFF, C. CARGILL, K.J. DOBSON, 1982: Protection of pregnant swine by vaccination against leptospira infection.
Aust. Vet. J. 59, 41-45.
- 295 WIEDA, J., 1985: Muttertierschutzimpfung mit einer kombinierten Parvovirus-Rotavirus-Coronavirus-E.coli-K99-Vakzine zum Schutz neugeborener Kälber gegen infektiöse Durchfallerkrankungen.
Vet. Med. Dissertation, München.
- 296 WILD, A.E., 1976: Mechanism of protein transport across the rabbit yolk sac endoderm. In: Materno-foetal transmission of immunoglobulins.
Hrsg. W.A. Hemmings, S.155-167, Cambridge University Press, London.
- 297 WISLOCKI, G.B. und E.W. DEMPSEY, 1946: Histochemical reactions in the placenta of the cat.
Amer. J. Anat. 78, 1-45.

- 298 WITTIG, W., 1972: Erprobung der Muttertiervakzination gegen die Koliruhr der Saugferkel.
Mh. Vet. Med. 27, 494-499.
- 299 WITTMANN, G. und J. JAKUBIK, 1980: Kolostrale Immunität bei Saugferkeln von Sauen, die mit inaktivierter Aujeszkyvakzine geimpft waren.
Fortschr. Vet. Med. 30, 154-156.
- 300 WITTMANN, G., 1982: Kann die Aujeszky'sche Krankheit durch Schutzimpfung wirksam bekämpft werden?
Tierärztl. Umschau 37, 535-538.
- 301 WITTMANN, G., 1984: Problematik der Schutzimpfung gegen Aujeszky'sche Krankheit.
Tierärztl. Umschau 39, 169-174.
- 302 WITTMANN, G. und V. OHLINGER, 1984: Zellvermittelte Zytotoxizität und Lymphozytenstimulierung bei Saugferkeln mit und ohne kolostrale Immunität gegen Aujeszkyvirus.
Zbl. Vet. Med. B 31, 303-318.
- 303 WOODE, G.N., J. JONES, J. BRIDGER, 1975: Levels of colostral antibodies against neonatal calf diarrhoea virus.
Vet. Rec. 97, 148-149.
- 304 WOODE, G.N., J.C. BRIDGER, G.A. HALL, J.M. JONES, G. JACKSON, 1976: The isolation of reovirus-like agents (rotaviruses) from acute gastroenteritis of piglets.
J. Med. Microbiol. 9, 203-209.
- 305 WOODING, F.B.P., A.P.F. FLINT, R.B. HEAP, T. HOBBS, 1981: Autoradiographic evidence for migration and fusion of cells in the sheep placenta: Resolution of a problem in placental classification.
Cell. Biol. Int. Rep. 5, 821-827.

- 306 WOODS, R.D., 1978: Small plaque variant transmissible gastroenteritis virus.
J. Amer. Vet. Med. Ass. 173, 643-647.
- 307 WOODS, R.D. and N.C. PEDERSEN, 1979: Cross-protection studies between feline infectious peritonitis and transmissible gastroenteritis viruses.
Vet. Microbiol. 4, 11-16.
- 308 WOODS, R.D., N.F. CHEVILLE, J.E. GALLAGHER, 1981: Lesions in the small intestine of newborn pigs inoculated with porcine, feline, and canine coronaviruses.
Am. J. Vet. Res. 42, 1163-1169.
- 309 WRIGHT, J.C., D.G. THAWLEY, R.F. SOLORZANO, 1984: Immune response of sows and their offspring to pseudorabies virus: Serum neutralization response to vaccination and field virus challenge.
Can. J. Comp. Med. 48, 184-191.
- 310 WYNN, R.M. and N. BJOERKMAN, 1968: Ultrastructure of the feline placental membrane.
Am. J. Obst. Gynec. 102, 34-43.
- 311 ZUFFA, A., 1964: Immunisierung gegen die Aujeszky'sche Krankheit. III. Impfung der Mutterschweine mit dem modifizierten Virus mit besonderer Beachtung der diaplazentaren Übertragung des Virus und der kolostralen Übertragung der Antikörper.
Zbl. Bakt. I (Orig) 192, 280-287.
- 312 ZUFFA, A., J. SALAJ, K. CERNIK, 1982: Immunity of pigs vaccinated by live or inactivated Aujeszky vaccines against experimental infection.
Zbl. Vet. Med. B 29, 663-675.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. A. Mayr danke ich herzlich für die Überlassung des Themas.

Frau Prof. Dr. B. Mayr-Bibrack gilt mein besonderer Dank für die wissenschaftliche Betreuung und stete Unterstützung.

Frau Prof. Dr. I. Rüsse, Herrn Prof. Dr. J. Boessneck und Herrn Dr. J. Schäffer danke ich sehr für die Hilfsbereitschaft bei der Benutzung der Institutsbibliotheken.

Desweiteren danke ich Herrn Dr. R. Bartels (Fa. Smith-kline).

Lebenslauf

Am 10. Mai 1955 wurde ich, Gerhard Stumpf, als erster Sohn des AOK-Dienststellenleiters Helmut Stumpf und seiner Ehefrau Erika, geb. Gottfried in Nördlingen/Ries geboren.

1961 - 1965	Volksschule in Nördlingen
1966 - 1974	Theodor-Heuss-Gymnasium in Nördlingen
1978	Beginn des Tiermedizinstudiums in München
19.06.1981	Heirat mit der Fluglinienangestellten Charo, geb. Mata Cuadros aus Lima (Peru)
01.12.1983	Approbation als Tierarzt
19.01.1984	Geburt unseres Sohnes Christian
Januar - Juni 1984	Assistenztierarzt in Marktoffingen
Juli 1984	Beginn der vorliegenden Dissertation

